

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова»

На правах рукописи

УДК 547.46`052

ФЕДОСЕЕВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой

02.00.03 - органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор О.Е. Насакин

Чебоксары – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. 4-ОКСОАЛКАН-1,1,2,2-ТЕТРАКАРБОНИТРИЛЫ. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ. (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	10
1.1. Механизмы формирования 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов ...	11
1.2. Синтез алифатических и жирноароматических 4-оксоалкан-1,1,2,2- тетракарбонитрилов	15
1.3. Синтез 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов на основе гетерилзамещенных и непредельных кетонов	19
1.4. Синтез тетрацианоэтилированных дикарбонильных соединений	22
1.5. Самопроизвольные трансформации 4-оксоалкан-1,1,2,2- тетракарбонитрилов	25
1.6. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с ненасыщенными соединениями	26
1.7. Модификации 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов по действию кислотных реагентов	33
1.8. 4-Оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы в реакциях с основаниями и нуклеофилами	39
ГЛАВА 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-ОКСОАЛКАН-1,1,2,2- ТЕТРАКАРБОНИТРИЛОВ С ВОДОЙ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	50
2.1. Синтез 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов	51
2.2. Взаимодействие 3-монозамещенных 4-оксоалкан-1,1,2,2- тетракарбонитрилов ($R^3=H$) с водой в кислой среде	52
2.3. Взаимодействие 3,3-дизамещенных 4-оксоалкан-1,1,2,2- тетракарбонитрилов ($R^2, R^3 \neq H$) с водой в кислой среде.	59
2.4. Взаимодействие тетрацианоэтилированных ацетона, пинаколина и метиладамантилкетона ($R^2, R^3=H$) с водой в кислой среде.....	68

2.5. Взаимодействие жирноароматических 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой в кислой среде.	75
2.6. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой в основной среде.	80
2.7. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой в отсутствии катализа.	97
2.8. Синтез алкилзамещенных пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6-тетраонов. Свойства 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилов.	137
2.9. Исследование фотолюминесцентных свойств синтезированных соединений.	150
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	158
ВЫВОДЫ.....	178
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	180

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Полифункциональные органические субстраты находят все большее распространение в современной органической химии для синтеза разнообразных гетероциклических соединений. Это связано с тем, что применение одних и тех же структур в зависимости от ряда факторов зачастую позволяет получать различные по природе, строению и функциональному окружению соединения. В данном аспекте особенно актуальным является использование полицианоорганических соединений, так как нитрильная функция является компактной, сильно электроноакцепторной и, как следствие, активирует соседние группы и атомы. Кроме того, наличие в структуре полинитрильных молекул конкурирующих электрофильных центров позволяет разнообразить пути превращений, а также проводить их в мягких условиях, с большими выходами за меньший промежуток времени.

С этой позиции широкое распространение получили 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (тетрацианоалканоны, ТЦА) в качестве исходных компонентов в синтезе широкого спектра карбо- и гетероциклических соединений. Присутствие в их структуре конкурирующих реакционных центров: СН-кислотного центра, карбонильной группы, двух терминальных и двух цианогрупп в β -положении относительно СО-группы, а также цепей C_5N и C_4N , позволяет не только разнообразить функциональное оформление гетероциклических соединений в зависимости от условий, но и модифицировать строение гетероциклического углеродного скелета.

Структурная особенность тетрацианоалканонов подразумевает многовариантность процесса их взаимодействия с О-нуклеофилами. Имеющиеся литературные данные о химических превращениях ТЦА не раскрывают вопрос о предпочтительности и возможности контролирования направления взаимодействия О-нуклеофилов с реакционными центрами 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов. Изучение данной проблемы позволит

прогнозировать, а при необходимости изменять направление процесса, тем самым регулируя его результат за счет хемоселективных реакций.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ 12-03-31600-мол_а (2012-2013 г.) «Направленное вовлечение в процессы гетероциклизации реакционных центров полифункциональных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, регулируемое кислотно-основным катализом», а также в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки России «Домино-реакции полинитрилов как новая эффективная стратегия построения азот- и кислородсодержащих гетероциклов» и государственного контракта № 16.740.11.0160 (2010-2012 г.) ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

Цель работы. Изучение основных направлений взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с важнейшим представителем О-нуклеофилов – водой.

Согласно цели исследования в работе поставлены следующие задачи:

– выявить влияние кислотно-основных свойств среды и структурных факторов ТЦА на превращение определенных реакционных центров под действием воды.

– разработать препаративные методы синтеза производных пиррола, пиридина, конденсированных и спиросочлененных гетероциклов.

– исследовать особенности строения и пути формирования синтезированных соединений.

Научная новизна работы состоит в том, что впервые:

– впервые систематически исследована реакционная способность 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов по отношению к воде, изучено влияние на направление взаимодействия таких факторов, как кислотно-основные свойства среды, строение исходных тетрацианоалканониев, природа растворителя и температура;

– продемонстрирован синтез 4а-метил-2-оксо-3,4-дициано-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидрохинолин-4-карбоксамида, 1,7,7-триметил-3,5-диоксо-

8-циано-2,6-дизабицикло[2.2.2]октан-8-карбоксамида и 6-метил-2-оксо-3-циано-1,2-дигидропиридин-4-карбоксамида путем подбора условий, благоприятных для внутримолекулярной гетероциклизации циано- и гидроксигруппы на промежуточных стадиях взаимодействия ТЦА с водой в кислой среде;

– предложен метод синтеза представителей малораспространенных гетероциклических спиросоединений – 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-дизаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилов, на основе которых выработан подход к синтезу недоступных из ТЦА алкилзамещенных пирроло[3,4-*c*]пиррол-1,3,4,6-тетраонов и 4-галоген-3-гидроксифуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов;

– проведен селективный внутримолекулярный гидролиз цианогруппы при β -углеродном атоме относительно карбонильной группы ТЦА с получением 2-(2-метокси-3-метилциклогекс-2-енил)-2,3,3-трицианопропанамида, формирование которого осуществляется через ранее неописанную стадию перететрацианоэтилирования тетрацианоалканона;

– предложен способ получения 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидов, при осуществлении которого обнаружена возможность реализации процесса перететрацианоэтилирования 3,3-дизамещенных тетрацианоалканонов;

– показана невозможность выделения 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидов в условиях гидролиза 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов, ввиду протекания дальнейших процессов с образованием 1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3,4(2*H*,5*H*)-трионов и 3-карбомоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновых кислот;

– исследованы флуоресцентные свойства цианозамещенных пиридин-2-онов и их производных, полученных на основе 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов.

Практическая значимость.

В ходе выполнения работы синтезировано 60 новых соединений. Предлагаемые методы синтеза просты в исполнении и характеризуются высокими выходами, поэтому могут быть использованы как препаративные в органической химии. Использование в качестве О-нуклеофила воды позволяет осуществлять многие синтезы именно в водной среде, что соответствует принципам «зеленой химии». Показано, что флуоресцентные свойства некоторых синтезированных производных пиридин-2-она, а именно 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов, 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидов, 1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3,4(2*H*,5*H*)-трионов и 1-имино-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-3,4(2*H*,5*H*)-дионов, сопоставимы с известными флуоресцентными свойствами 4-метилумбеллиферона.

Методология и методы исследования. Основная методология исследования заключается в проведении химических экспериментов, направленных на выявление основных закономерностей взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой. В рамках проведенных исследований для установления строения синтезированных соединений были использованы методы ИК, одномерная и двумерная ЯМР спектроскопия, масс , хромато-масс спектрометрия и рентгеноструктурный и элементный (CHN) анализы.

Положения, выносимые на защиту:

- основные закономерности взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с представителем О-нуклеофилов – водой;
- возможность образования пятичленных гетероциклов при взаимодействии ТЦА с водой путем дезактивации терминальных цианогрупп ТЦА в основной среде за счет образования солей по СН-кислотному центру;
- внутримолекулярные 1,3- и 1,4-взаимодействия гидроксид- и цианогрупп в ходе превращений ТЦА под действием воды;

– реализация изменения направления взаимодействия ТЦА с водой путем варьирования условий процесса для синтеза различных полифункционализированных гетероциклических систем;

– принципиальная возможность перететрацианоэтилирования ТЦА под действием нуклеофилов.

Степень достоверности и апробация работы. Высокая достоверность полученных результатов подтверждена тем, что автором при выполнении работы использованы современные методы исследования: ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопия, масс спектрометрия, двумерные методы ЯМР NOESY, COSY, HMBC, рентгеноструктурный анализ монокристалла, а также тонкослойная хроматография и элементный анализ.

Основные результаты работы были представлены и обсуждены на следующих конференциях: 1) I Всероссийская научная конференция с Международным участием «Химия и современность», посвященная 70-летию со дня рождения д-ра хим. наук, профессора Скворцова В.Г. (Чебоксары, 9 ноября 2011 г.); 2) Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы химической науки и образования», посвящённая 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева (Чебоксары, 19-20 апреля 2012 г.); 3) VII Международная молодежная научная конференция по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых» (Йошкар-Ола, 20-21 апреля 2012 г.); 4) Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2013» (Москва, 8-12 апреля 2013 г.); 5) VIII Международная молодежная научная конференция по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых» (Йошкар-Ола, 19-20 апреля 2013 г.).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 1 статья в зарубежном журнале, 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, 2 патента на изобретение и 15 тезисов докладов международных, всероссийских и региональных научных конференций.

Личный вклад автора заключается в теоретической обработке и обосновании основной проблемы исследования, организации, планировании и реализации ее экспериментального решения, резюмировании, интерпретации и апробации полученных результатов.

Структура и объем диссертации. Диссертационное исследование изложено на 193 страницах и включает в себя введение, литературный обзор, посвященный синтезу и свойствам 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы. Иллюстрационный материал включает 49 таблиц и 55 рисунков. Список использованной литературы содержит 122 ссылки на публикации отечественных и зарубежных авторов.

Автор выражает особую благодарность научным консультантам Ершову Олегу Вячеславовичу (ЧГУ имени И.Н. Ульянова), Липину Константину Владимировичу (ЧГУ имени И.Н. Ульянова) и Беликову Михаилу Юрьевичу (ЧГУ имени И.Н. Ульянова).

ГЛАВА 1. 4-ОКСОАЛКАН-1,1,2,2-ТЕТРАКАРБОНИТРИЛЫ. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ. (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Одним из важных, интенсивно развивающихся направлений современной органической химии является химия полицианоорганических соединений, что, во-первых, обусловлено их доступностью, а во-вторых – уникальными синтетическими способностями, позволяющими в мягких условиях и за одну операцию получать сложные гетероциклические структуры. Известные обзорные работы в данной области описывают многообразие химических превращений полицианоорганических молекул [1-4]. Наиболее ярким представителем данного класса соединений является тетрацианоэтилен (ТЦЭ), который, помимо индивидуальных синтетических качеств, служит источником получения других представителей полинитрильных соединений. В последнее время динамично развивающейся областью химии тетрацианоэтилена является исследование методов получения и реакционной способности аддуктов его взаимодействия с кетонами – 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов (ТЦА, тетрацианоалканонов), среди которых известны соединения с противоопухолевой активностью [5], соли с плоским органическим анионом, обладающие перспективой применения в молекулярной электронике [6-8], а также комплексы с переносом заряда [9].

Известные 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, полученные на основе диалкилкетонов, циклоалканонов, гетероциклических и жирноароматических кетонов, среди различных полицианоорганических соединений являются наиболее стабильными, согласно данным работ [2, 3]. Кроме того, в тетрацианоалканонах содержатся несколько конкурирующих реакционных центров (С-Н кислотный центр, β - и γ -цианогруппы, карбонильная группа), что обуславливает не только различное направление атаки реагентов в зависимости от условий процесса, но и вовлекает их в каскад сложных, трудно предсказуемых превращений.

Представленный литературный обзор охватывает сведения об основах формирования, методах получения и исследованиях реакционной способности 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов.

1.1. Механизмы формирования 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов

Первым описанным взаимодействием тетрацианоэтилена с карбонильными соединениями было получение 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **2**. В качестве катализатора в описанном процессе использовалось «молекулярное» серебро [10, 11].

Получение ТЦА возможно также в результате прямой реакции тетрацианоэтилена с кетоном без катализатора, однако побочные процессы и большая продолжительность процессов делают этот метод непригодным для препаративных синтезов. Авторами [11] было показано, что взаимодействие ТЦЭ с метилэтилкетонам с получением 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила может осуществляться и без катализатора, однако выходы составили лишь 30% с длительностью взаимодействия девять суток. Использование сильноосновных катализаторов и высоких температур также следует избегать в связи с неустойчивостью ТЦА. Важным условием для возможности взаимодействия ТЦЭ с кетонами является наличие в их строении α -водородного атома при карбонильной группе. По этой причине бензофеноны и гексаметилацетон не образуют тетрацианоалканоны [11].

Катализатором процесса тетрацианоэтилирования, помимо «молекулярного» серебра, может выступать концентрированная соляная кислота, предложенная авторами в 1956 году [11]. Однако большой избыток кислоты и выпаривание реакционной массы для выделения ТЦА привели к низким выходам последних.

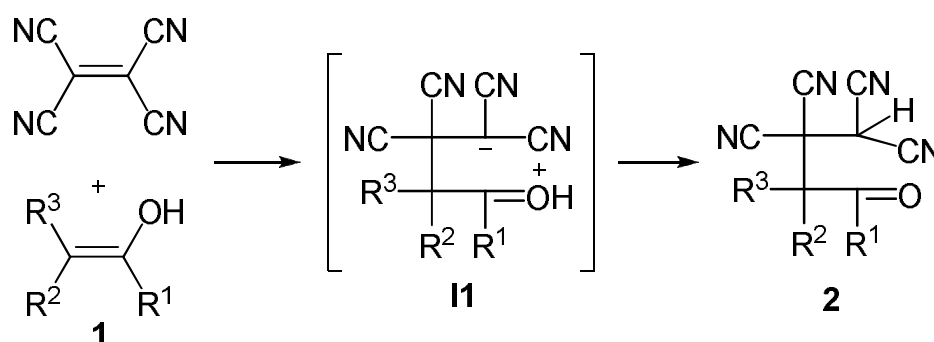
Водные растворы сильных кислот являются наиболее эффективными катализаторами, причем кислота используется в каталитических количествах с выделением аддуктов ТЦЭ с кетонами диэтиловым эфиром или водой [12]. Газообразный хлористый водород вызывает протекание побочных процессов и,

как следствие, значительное снижение выходов. Использование концентрированной хлористоводородной кислоты считается оптимальным, так как количество используемой кислоты влияет на время реакции при незначительном изменении выхода. Катализ серной кислотой в виде 20%-ого водного раствора увеличивает время реакции в 3-4 раза, 50%-ый водный раствор уксусной кислоты эффективен при температуре 40-50°C, а 99.5%-ая трифторуксусная – при температуре 20-25°C. Кислотно-катализируемой реакцией можно назвать и процессы, катализируемые диоксидом серы [2, 13].

Катализаторами процесса получения аддуктов ТЦЭ с кетонами могут быть вода или спирты, используемые в больших количествах, чем кислоты, но это оказывает сильное влияние на выход целевого соединения [14].

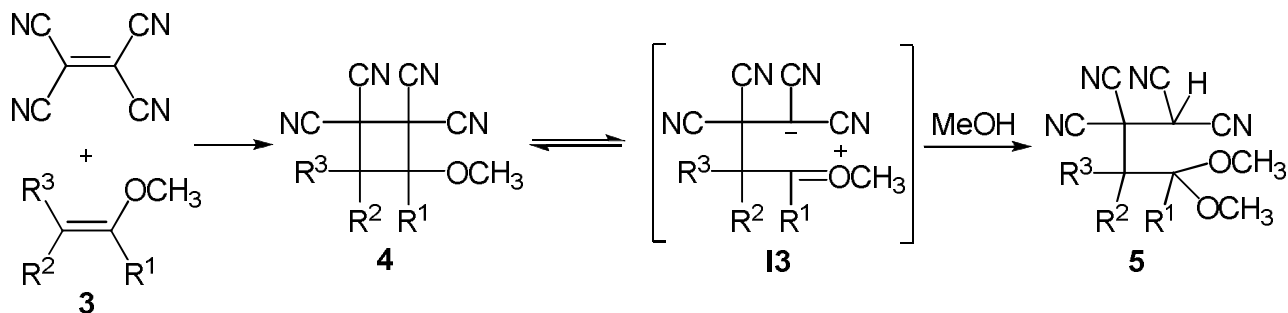
Предполагаемая последовательность процесса образования аддукта тетрацианоэтилена с кетонами предложена авторами [12].

Схема 1



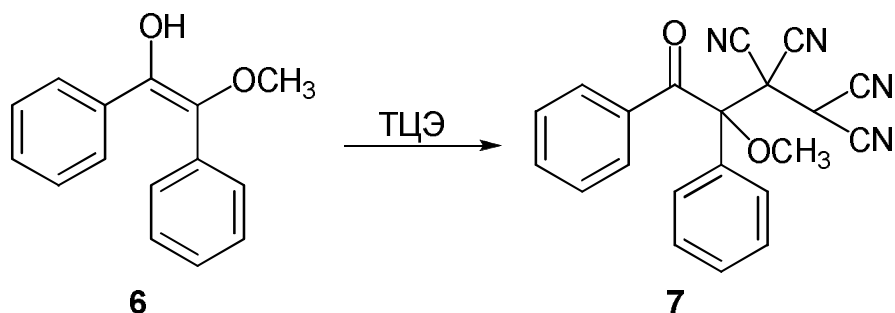
Действие спиртов или кислот увеличивает скорость достижения кетон-енольного равновесия оксосоединений. Енол формирует π -комплекс с ТЦЭ, который существует в виде цвиттер-иона **I1** [17-20, 22, 26], в связи с чем, предложена последовательность образования тетрацианоалканонов **2** через интермедиат, аналогичный **I1** [12]. Авторами [24-28] показана возможность образования циклобутана **4**, раскрытие которого наблюдается при взаимодействии с метанолом и приводит к кеталям тетрацианоалканонов **5**.

Схема 2



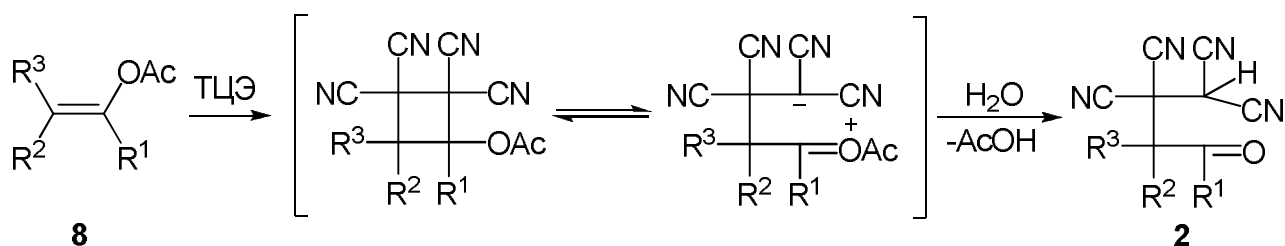
Образование метоксизамещенного тетрацианоалканона **7** в результате взаимодействия стабильного енола (Z)-2-метокси-1,2-дифенилэтенa **6** с тетрацианоэтиленом без катализатора можно считать косвенным подтверждением данного механизма [29].

Схема 3



Ацилированная енольная форма ацетона **8** также вступает в аналогичные реакции. После гидролиза продукт взаимодействия образует тетрацианоалканон **2** [12].

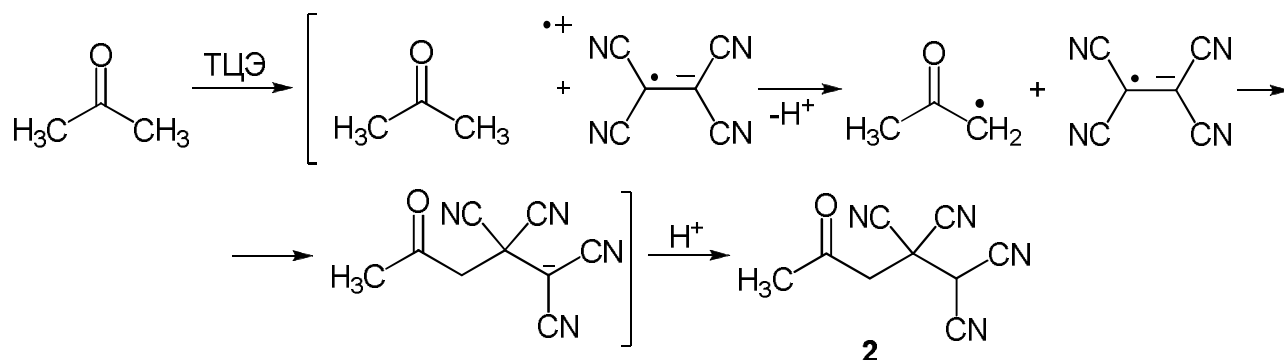
Схема 4



Ранее упоминалось, что образование ТЦА возможно в результате прямого взаимодействия тетрацианоэтилена с кетонами без катализатора. В работе [30], которая посвящена изучению процессов в системе ТЦЭ-ацетон с помощью электронного парамагнитного резонанса, приводится некоторое объяснение происходящих в данном случае процессов. На основании результатов ЭПР

спектров предложена последовательность превращений, проходящая через стадию образования радикальных частиц.

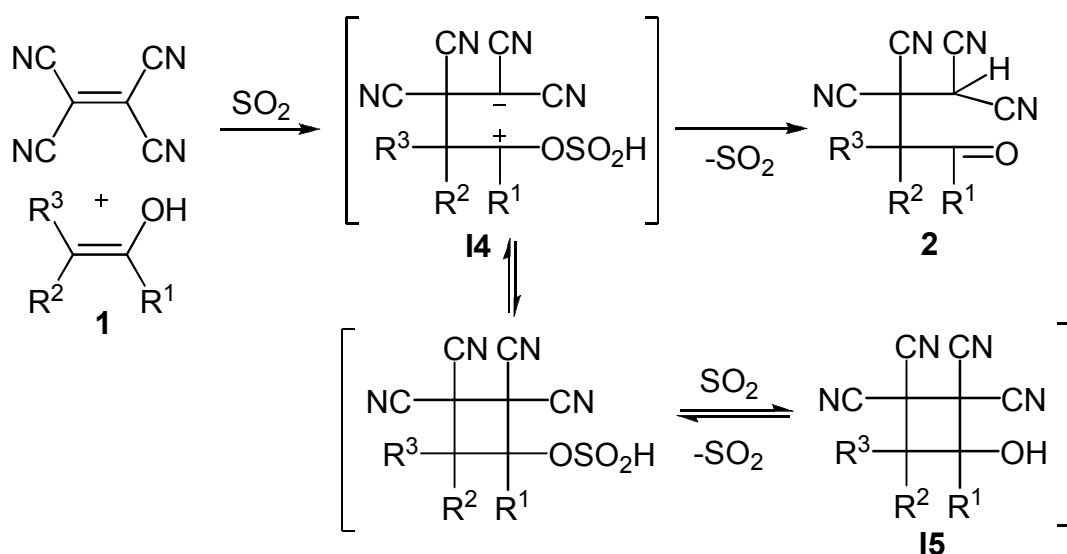
Схема 5



Описанный ход реакции является альтернативным механизму процесса тетрацианоэтилирования, предполагающего образование тетрацианоциклобутанового интермедиата. Однако, возможно одновременное протекание двух процессов, скорость которых зависит от строения карбонильного соединения и условий взаимодействия.

Помимо использования в качестве катализаторов «молекулярного серебра», спиртов и различных кислот, авторами [2, 13] описан процесс тетрацианоэтилирования циклогексанона с выходом 95% в среде жидкого сернистого ангидрида [2, 13].

Схема 6

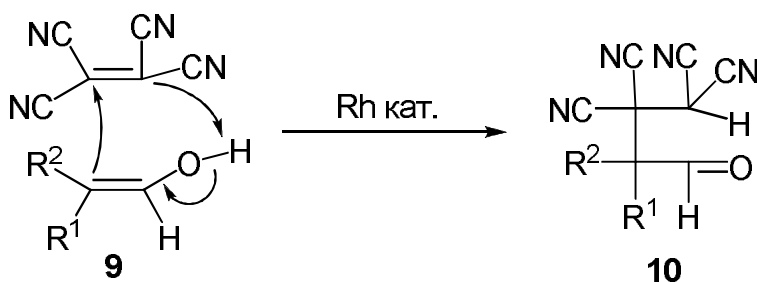


Этот случай также может относиться к катализу кислотного типа. Непрерывное снятие спектра ^1H ЯМР в ходе выполнения данной реакции продемонстрировало появление сигнала третичного протона при дицианметиленом фрагменте в области δ 5.32 м.д.

Так как на спектре ЯМР не наблюдалось образование других соединений, то авторы предположили, что внутримолекулярный перенос водорода, приводящий к тетрацианоалканонам **2**, является гораздо более выгодным, чем внутримолекулярная циклизация с формированием циклобутана, содержащего третичную спиртовую группу **15** [13].

Работа авторов [31] описывает еще одно направление взаимодействия тетрацианоэтилена с карбонильными соединениями. В данном случае реакция енола альдегидов **9** осуществляется с участием фосфорсодержащего родиевого катализатора.

Схема 7



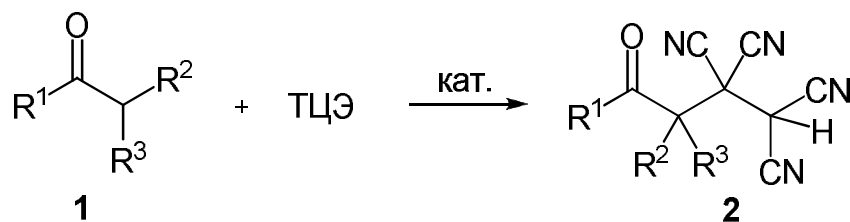
Описанный метод тетрацианоэтилирования альдегидов на данный момент является единственным, позволяющим выделить в индивидуальном виде тетрацианоалканы **10**. Все другие случаи приводят к образованию 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов на основе кетонов и их производных.

1.2. Синтез алифатических и жирноароматических 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов

4-Оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы **2** впервые были упомянуты в 1956 году. Они были получены в результате реакции ТЦЭ с кетонами, содержащими α -водородный атом. Катализаторами данного процесса выступали «молекулярное» серебро [10, 11], концентрированный водный раствор хлористоводородной кислоты [11] или трифторид бора [32]. На

настоящее время известно более пятидесяти всевозможных тетрацианоалканонов. Все известные способы их синтеза заключаются во взаимодействии карбонильных соединений или их производных с тетрацианоэтиленом. Вышеописанные катализаторы используются в подавляющем большинстве случаев. Общая схема выглядит следующим образом.

Схема 8

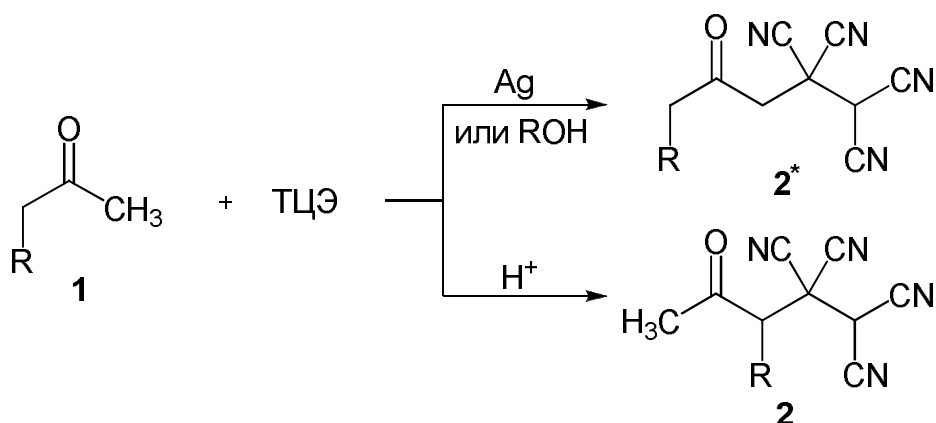


Тетрацианоалканоны **2** имеют в своей структуре СН-кислотный центр, который обуславливает кислотные свойства. Поэтому ТЦА способны растворяться в растворе гидрокарбоната натрия и выделяться из него при нейтрализации раствора кислотами. ТЦА **2** в отдельных случаях являются нестабильными – например, аддукты незамещенных кетонов (ацетон, метилэтилкетон) с тетрацианоэтиленом разлагаются через несколько дней при комнатной температуре. В то время как ТЦА на основе диизопропилкетона более устойчив в этом отношении и не претерпевает изменения в течение длительного времени [10]. Однако, хранение некоторых производных α -разветвленных кетонов в течение нескольких дней при температуре 20-25°C приводит к самопроизвольному образованию гидрированных хроменов [33].

В конце 70-х – начале 80-х годов советские авторы [14, 34] предложили различные кислотные и слабоосновные катализаторы процесса тетрацианоэтилирования и продемонстрировали направленное присоединение тетрацианоэтилена по α -метильному и α -метиленовому звену кетонов. Показано, что тетрацианоэтилирование метилалкилкетонов в присутствии «молекулярного» серебра или в среде спиртов приводит к активации α -метильной группы с селективным образованием аддуктов **2**^{*}. В случае кислотного катализа процесса наблюдается активация α -метиленового звена,

результатом чего становится синтез изомерных соединений **2** [14]. Стоит отметить, что последний способ более эффективный и удобный, поэтому на его основе получено большинство ТЦА.

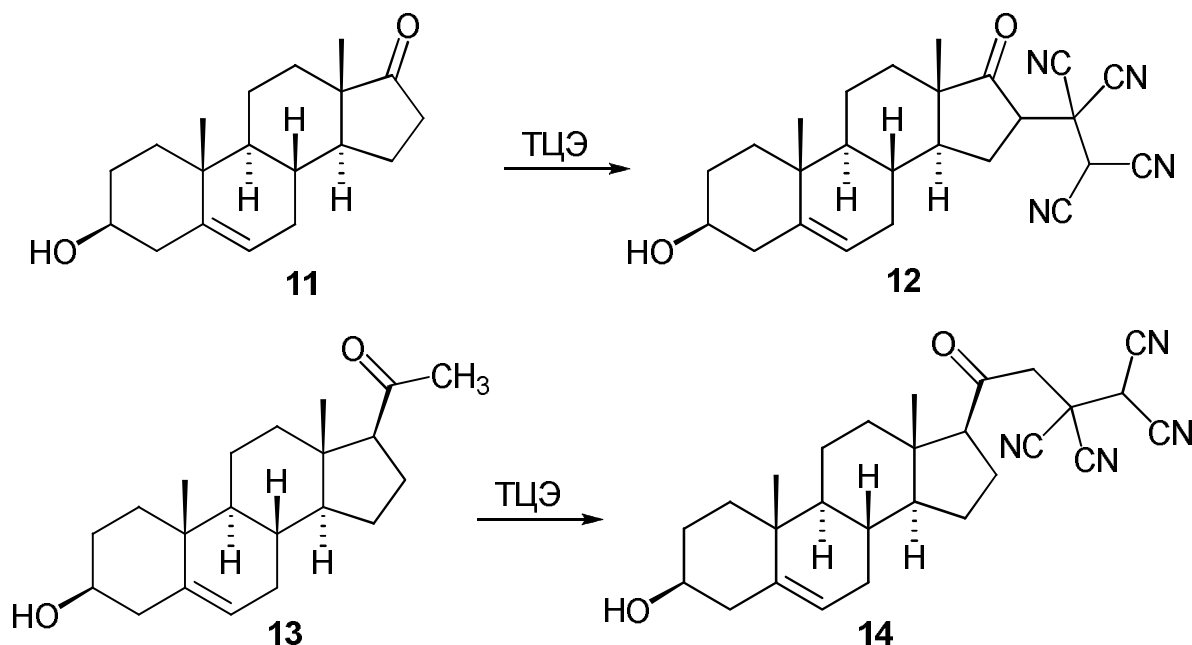
Схема 9



Вовлечение тетрацианоалканонов **2*** и **2** в последующие процессы гетероциклизации при действии кислот с образованием пиранов и пиридинов дополнительно подтверждает их строение [35].

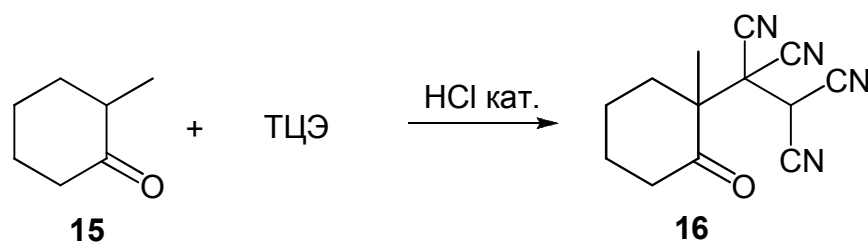
Было обнаружено, что взаимодействие алициклических кетонов, таких как циклогексанон и циклопентанон, с ТЦЭ протекает значительно энергичнее, чем ациклических, что связано с большим смещением кетон-енольного равновесия в сторону енола. В идентичных условиях полнота протекания процесса для циклогексанона достигается за 1-2 минуты, тогда как ацетон, метилэтилкетон и диэтилкетон тетрацианоэтилируются в течение 6-24 часов [12, 36].

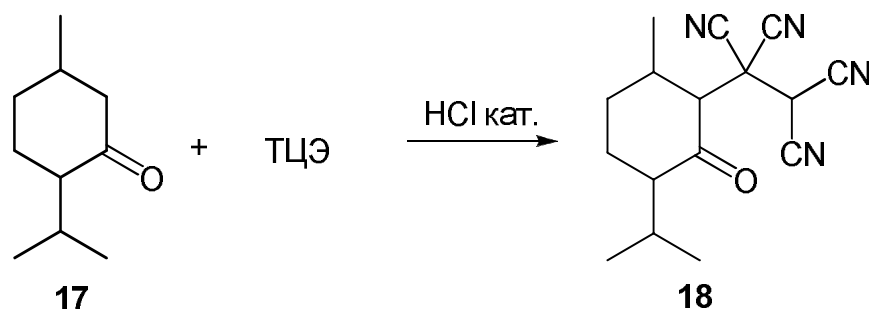
Авторами [37, 38] описано тетрацианоэтирование дигидроэпиандростерона **11** и прегненолона **13** в присутствии концентрированного водного раствора галогеноводородной кислоты в качестве катализатора. В результате взаимодействия образуются аддукты **12** с выходом 85% и **14** с выходом 84%.



Данные результаты показывают возможность тетрацианоэтилирования сложных полициклических объектов природного происхождения.

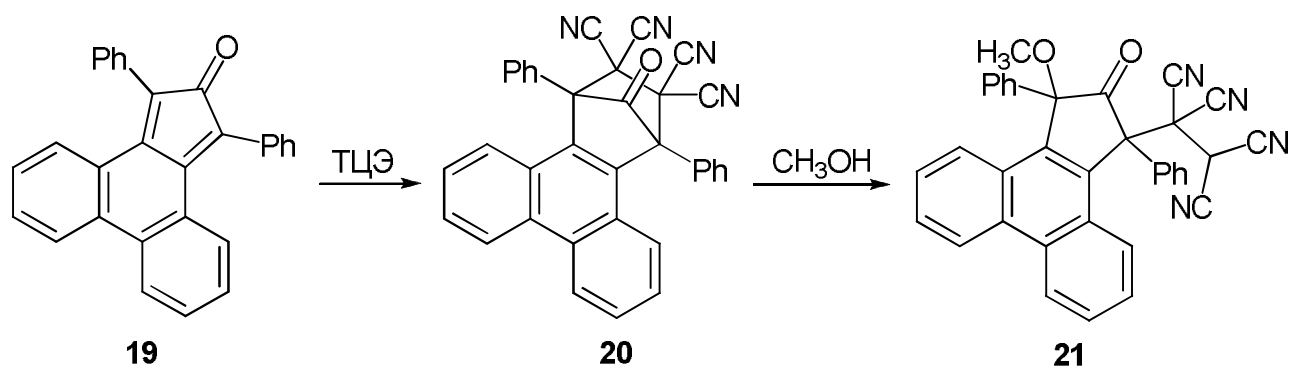
Исследование взаимодействия ТЦЭ с циклическими α-разветвленными кетонами представлено единичной публикацией [33], в которой показан синтез аддуктов **16** и **18** на основе 2-метилциклогексанона **15** и ментона **17**. В случае соединения **15** наблюдается присоединение ТЦЭ к метиновому звено кетона, тогда как объемный изопропильный заместитель затрудняет подход ТЦЭ к метиновому звену ментона. Этот факт демонстрирует влияние заместителя при α-углеродном атоме кетона на направление тетрацианотилирования α-разветвленных кетонов. Продолжительность взаимодействия составляет 24 часа, а выходы – более 90%.





Аддукт **20** образуется в результате реакции Дильса-Альдера непредельного диенового кетона **19** с тетрацианоэтиленом.

Схема 12

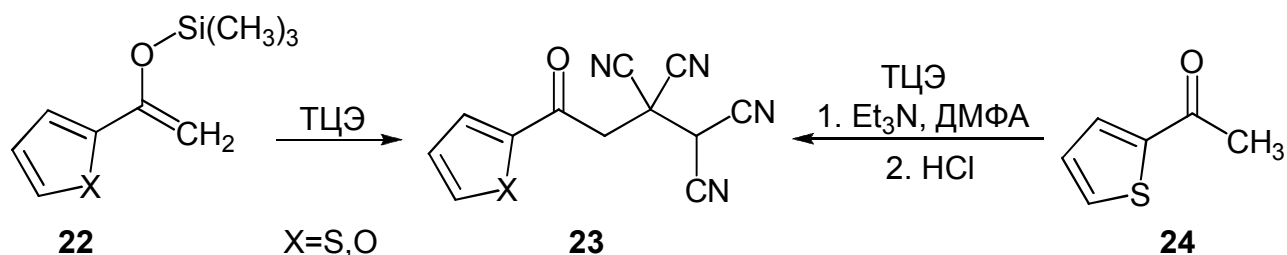


Однако, японскими исследователями было обнаружено, что при попытке перекристаллизовать из смеси этилацетат-метанол соединение **20** превращается метоксизамещенный тетрацианоалканон **21** [39].

1.3. Синтез 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов на основе гетерилзамещенных и непредельных кетонов

Первые известные представители гетероциклических ТЦА – производные 2-ацетилфурана и 2-ацетилтиофена, синтез которых описан на примере триметилсилильных производных гетероциклов **22**. Результатом работы стал синтез тетрацианокетонов **23** с тиофеновым и фурановым фрагментами [40].

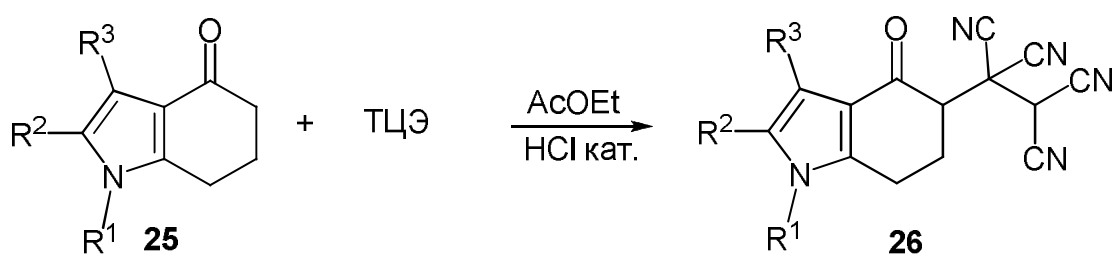
Схема 13



Эти же авторы предложили другой метод синтеза, основой которого является взаимодействие тетрацианоэтилена непосредственно с 2-ацетилтиофеном **24**. Причем сначала к кетону прибавляют триэтиламин, а при окончании процесса – соляную кислоту [40].

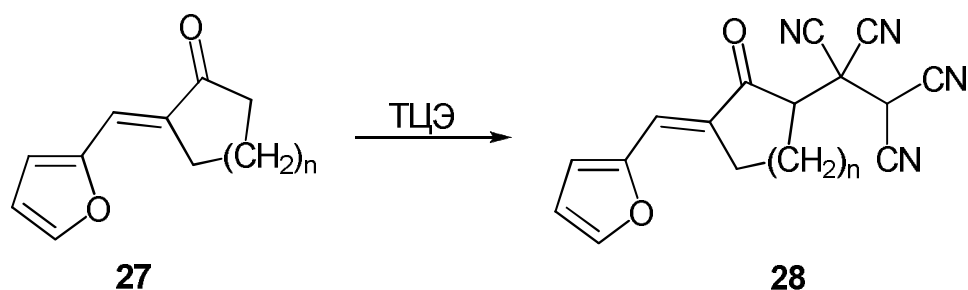
Неустойчивые замещенные тетрацианоалканоны **26** были получены путем взаимодействия тетрацианоэтилена с представителями циклических кетонов, в структуре которых имеется гетероциклический фрагмент, – 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндолами **25** [41, 42].

Схема 14



Авторами [43] описан кислотнo-катализируемый метод синтеза тетрацианоалканонов **28** на основе 2-(фуран-2-илметилeн)циклокетонoв **26**.

Схема 15

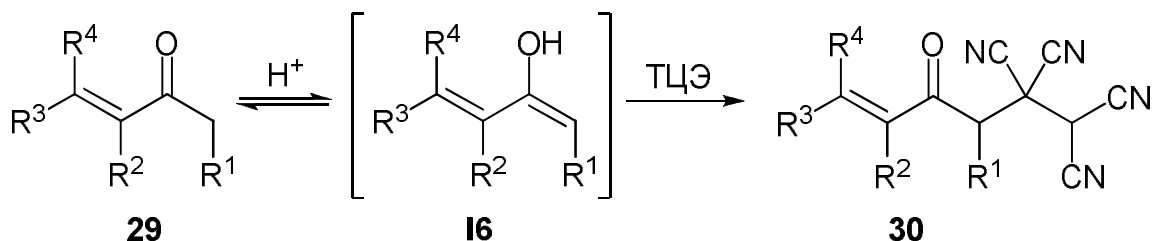


Реакция осуществляется по стандартному методу, принятому для синтеза 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов на основе циклических кетонов.

Взаимодействие тетрацианоэтилена с α,β -непредельными кетонами изучено подробно [43]. Большинство случаев не приводит к выделению ТЦА ввиду протекания дальнейших внутримолекулярных превращений. Тем не менее, в результате взаимодействия тетрацианоэтилена с α,β -непредельными кетонами **29** образуются 4-оксоалк-5-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилы **30** тогда, когда енольный интермедиат **16** содержит двойные связи с *s-транс*

расположением [43, 44]. Такое возможно, если кетон **29** содержит объемные заместители R^3 и R^4 или радикалы R^1 и R^2 замкнуты в цикл [45, 46].

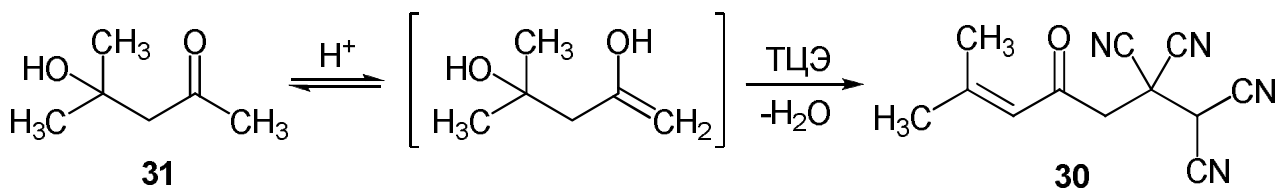
Схема 16



Так, были синтезированы тетракарбонитрилы на основе непредельных арилиденциклокетон, α - и β -иононов и окиси мезитила.

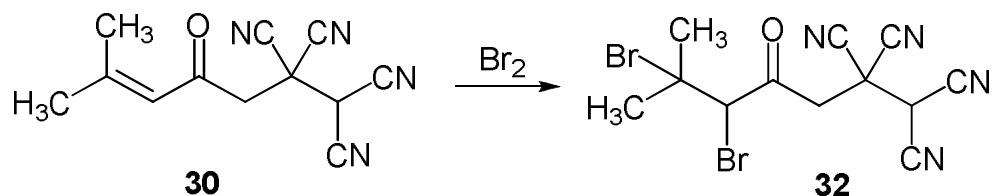
Непредельный тетракарбонитрил **30** может быть получен из 4-гидрокси-4-метилпентан-2-она **31**, который либо сначала элиминирует воду с последующим формированием тетрацианоалкенон, либо первоначально образует тетрацианоалканон с дальнейшим отщеплением воды. На схеме 17 приведен первый вариант.

Схема 17

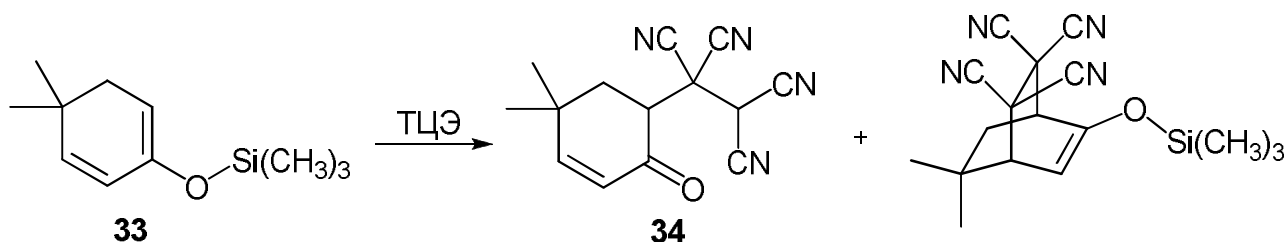


Все известные аддукты **30** являются белыми кристаллическими веществами, разлагающимися при хранении в течение 1-5 дней в зависимости от строения. Тетрацианоалкеноны **30** хорошо растворимы в растворах гидрокарбоната калия или натрия, что свидетельствует об их кислотном характере из-за наличия $CH(CN)_2$ фрагмента.

Обесцвечивание бромной воды, помимо спектральных данных, подтверждает наличие двойной связи в структуре непредельных $\beta,\beta,\gamma,\gamma$ -тетрацианоалканонов **30**. Так, с выходом 73% было получено дибромпроизводное **3**, которое при комнатной температуре разлагается в течение 3-5 дней [43, 44].



Взаимодействием триметилсилильного эфира 4,4-диметилциклогекса-1,5-диенола **33** с тетрацианоэтиленом в отсутствии катализатора был получен неопределенный тетрацианоалканон **34** [47].



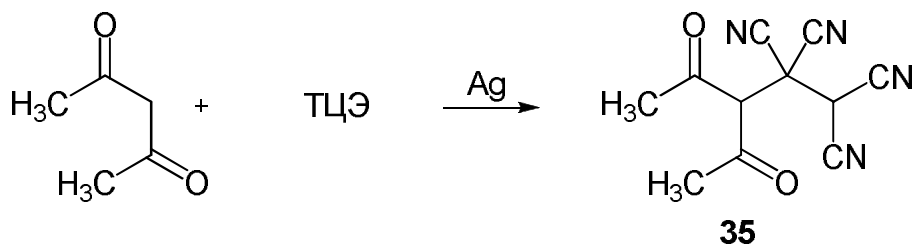
Однако, в данном процессе, помимо тетрацианоалкенонa **34**, образуется продукт конкурирующей реакции [4+2]-циклоприсоединения Дильса-Альдера.

1.4. Синтез тетрацианоэтилированных дикарбонильных соединений

1,3-Дикарбонильные соединения при взаимодействии с ТЦЭ при катализе «молекулярным» серебром или этиловым спиртом образуют тетрацианоалкандионы. В данном случае наличие двух карбонильных групп обуславливает повышенную активность образующихся аддуктов, что осложняет данную реакцию, способствуя дальнейшим превращениям тетрацианоалкандионов.

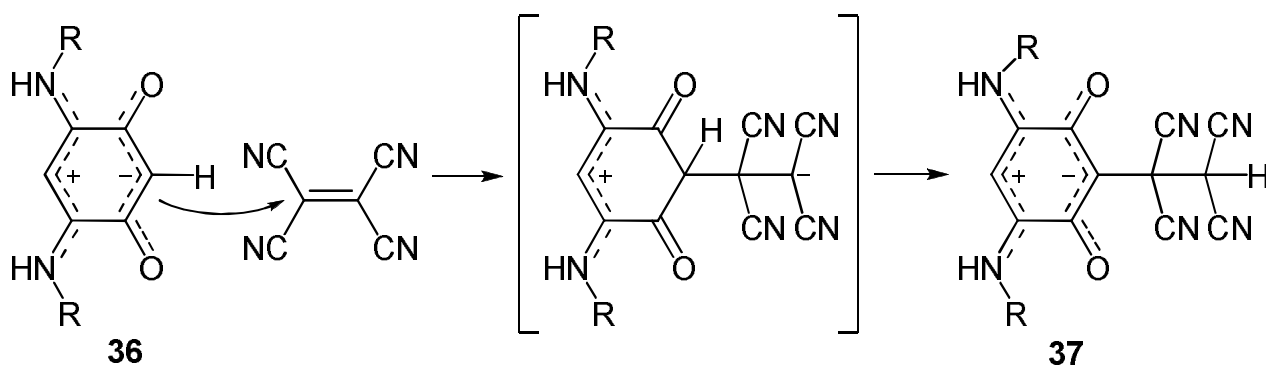
Так, пентан-2,4-дион с тетрацианоэтиленом в присутствии серебра в бензоле при комнатной температуре образует аддукт **35** с выходом 70% [48]. Взаимодействие реагентов в этаноле увеличивает выход продукта **35** до 88% [49].

Схема 20



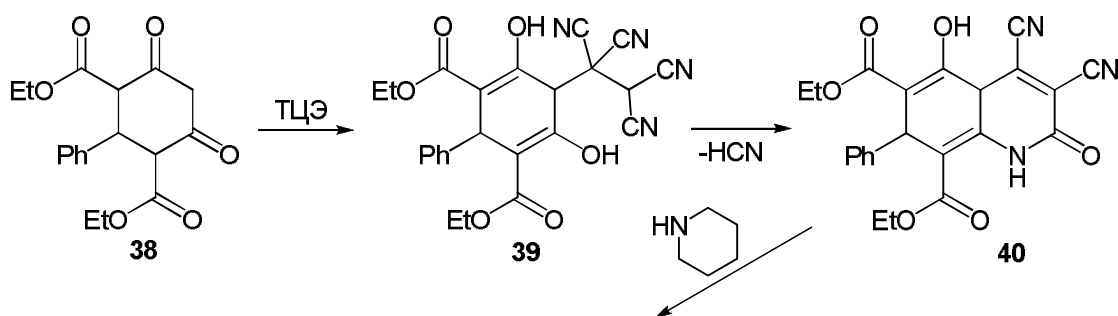
Французским исследователям удалось синтезировать тетрацианопроизводные дикарбонильных соединений **37** путем взаимодействия ТЦЭ с цвиттер-ионными производными хинонов **36** без катализатора [50]. Процесс осуществлялся в смеси тетрагидрофурана с этанолом, строение конечных соединений доказано методом рентгеноструктурного анализа.

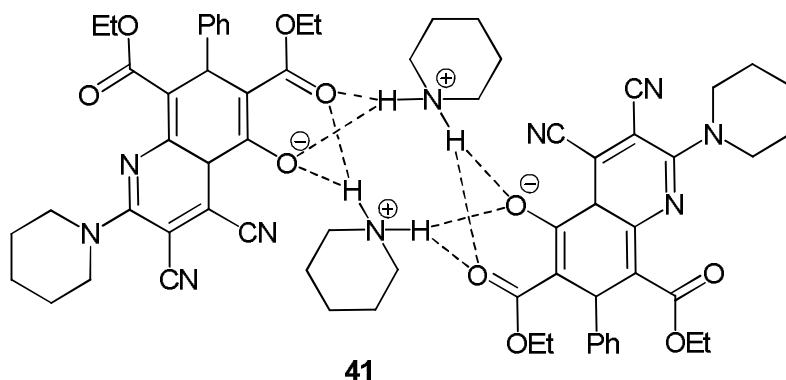
Схема 21



Тетрацианоэтилен взаимодействует с диэтил 2,4-диоксо-6-фенилциклогексан-1,5-дикарбоксилатом **38** в присутствии HCl при комнатной температуре в течение 1-2 часов с образованием тетрацианозамещенного диэтилдикарбоксилата **39**. Образующееся соединение легко превращается в замещенный хинолин **40** в случае, если реакцию массу оставить на 24 часа [51].

Схема 22

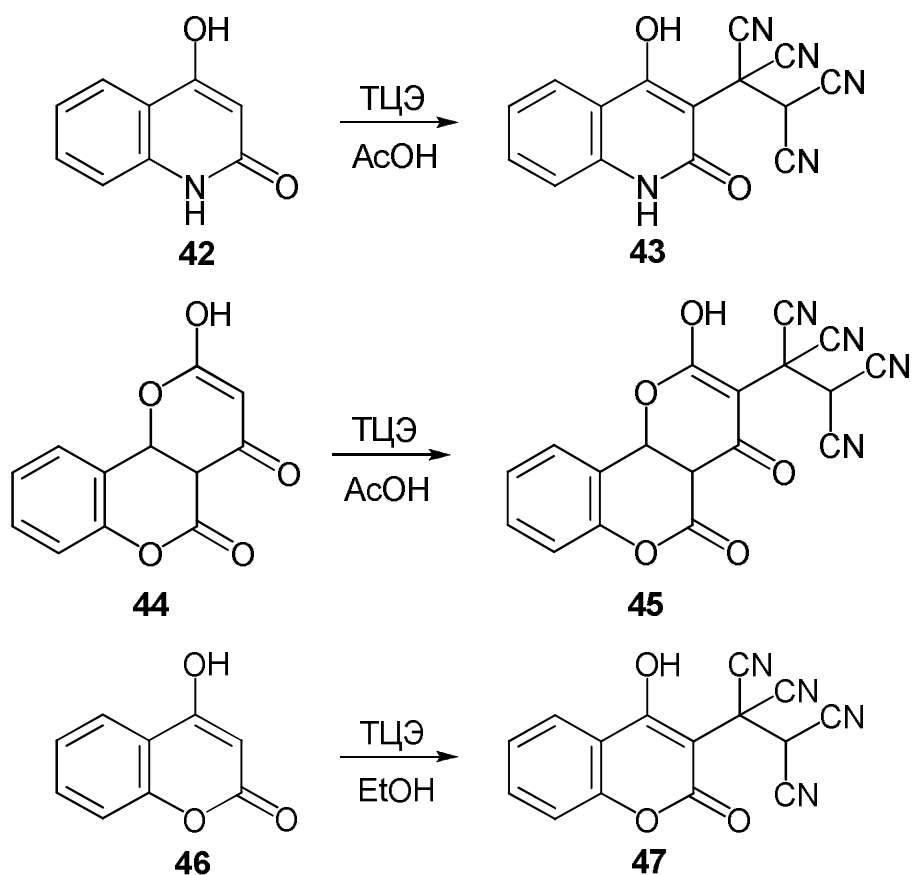




Структура соединений **39** и **40** доказана рентгеноструктурным анализом комплекса **41**, полученного смешением пиперидина с хинолином **40** в этаноле.

Реализация классического направления реакции Михаэля при взаимодействии с ТЦЭ обнаружена для некоторых циклических 1,3-дикарбонильных соединений – 4-гидроксихинолин-2-она **42**, 2-гидроксипирано[3,2-*c*]хромен-4,5(4*aH*,10*bH*)-диона **44** и 4-гидроxicумарина **46**. Синтез аддуктов **43** и **45** осуществлен в ледяной уксусной кислоте, а соединения **47** – в этаноле [52].

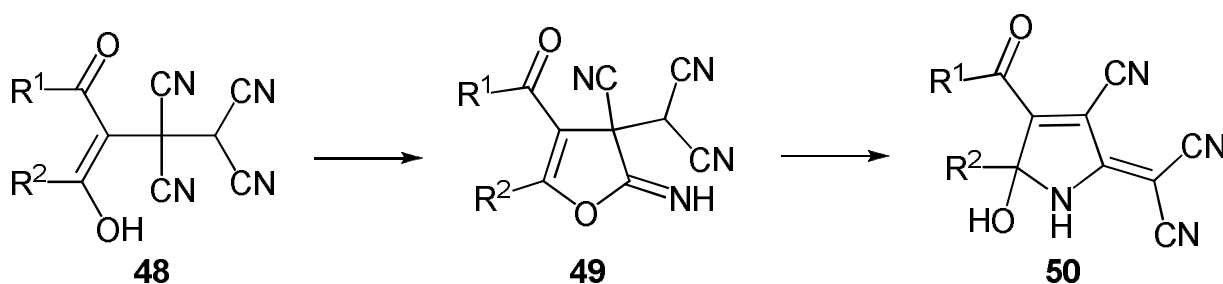
Схема 23



1.5. Самопроизвольные трансформации 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов

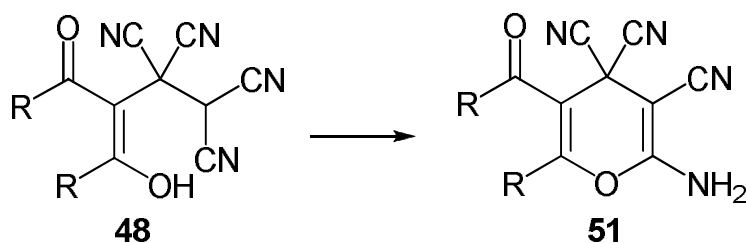
Тетрацианоалканоны на основе некоторых 1,3-дикарбонильных соединений способны к внутримолекулярной циклизации енольного гидроксила с различными цианогруппами. В зависимости от того, терминальные или при четвертичном атоме углерода, цианогруппы участвуют в превращении, возможны два направления этого процесса. В первом случае при перекристаллизации 3-ацил-4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **48** из смеси петролейного эфира с ацетоном в результате гетероциклизации енола с β -цианогруппой образуются 2-иминофураны **49**, которые способны к спонтанной перегруппировке с формированием производных пиррола **50** [48].

Схема 24



При осуществлении второго случая, в процессе кипячения тетрацианоалкандионов **48** в петролейном эфире, происходит внутримолекулярное взаимодействие с участием γ -цианогруппы и енольной гидроксигруппы, в результате чего происходит построение 4*H*-пиранового производного **51** [49, 53].

Схема 25

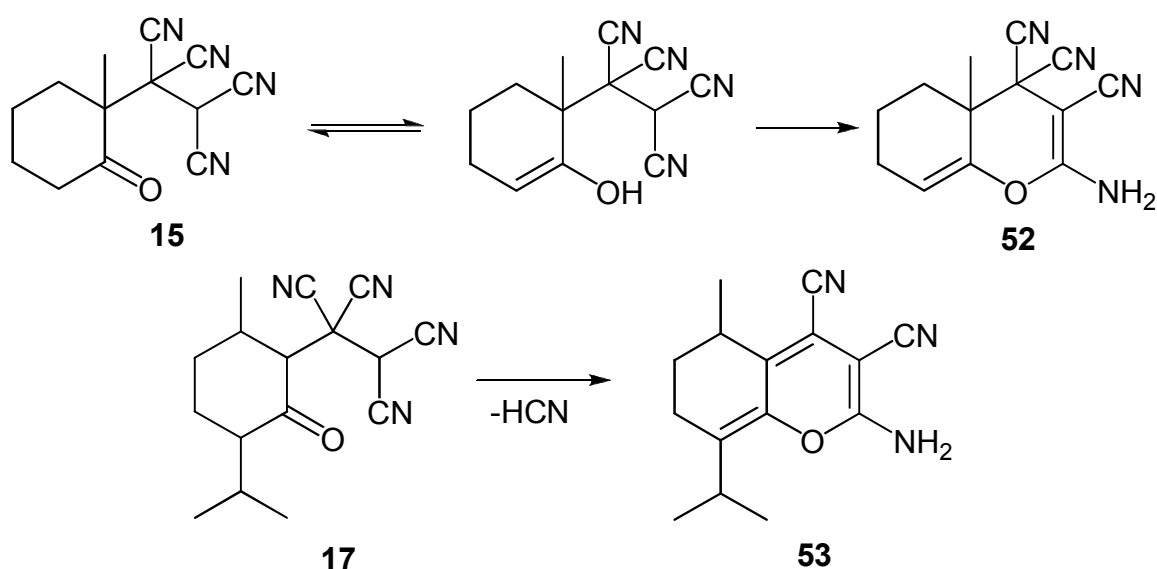


С целью установления причины представленной двойственности процесса следует вернуться к описанному ранее взаимодействию тетрацианоэтилена с алкандионами, в котором формирование фуранового

производного происходит в результате дезактивации терминальных цианогрупп в присутствии пиридина, взаимодействующего с СН-кислотным центром [48]. В случае же 3-ацил-4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **48** конкурентное направление процесса, вероятно, осуществляется из-за образования водородной связи между кислородом ацетона и протоном СН-кислотного центра, что, в результате, приводит к образованию фурана.

Внутримолекулярное взаимодействие γ -цианогруппы с енольным гидроксилем с формированием производного пирана осуществляется для тетрацианоэтилированных циклических α -разветвленных кетонов – ментона и 2-метилциклогексанона. В процессе формирования фурана **53** происходит элиминирование цианистого водорода.

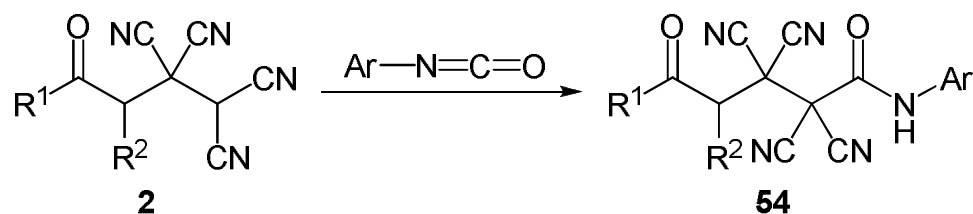
Схема 26



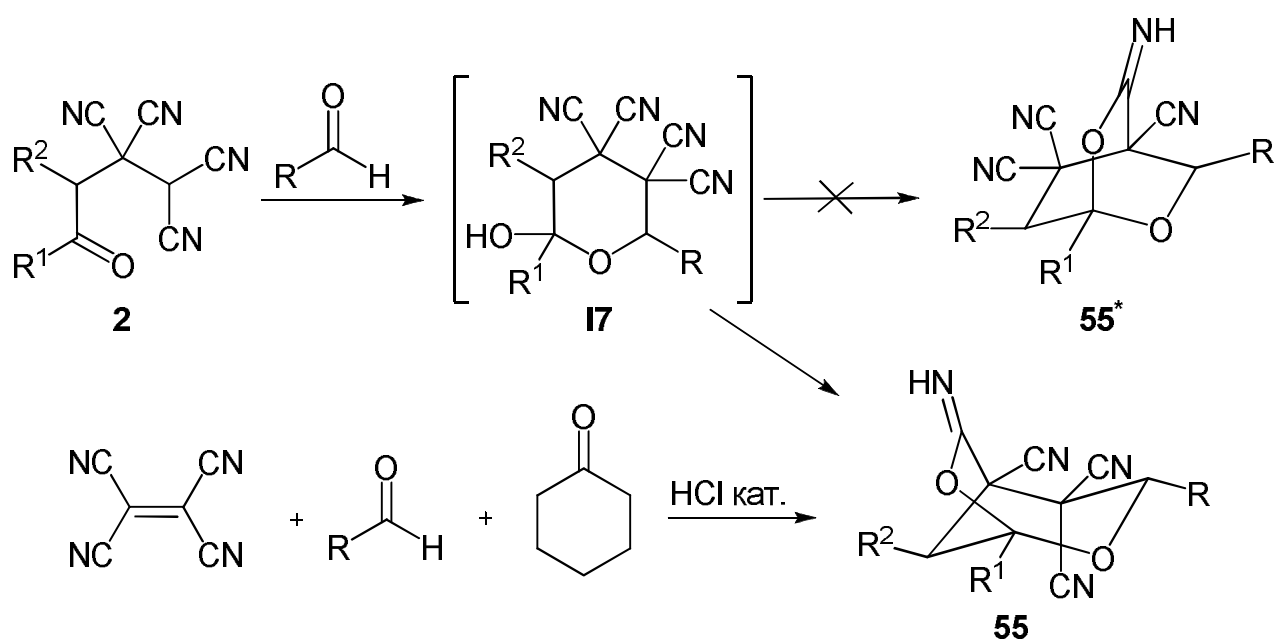
Данное превращение осуществляется самопроизвольно с количественным выходом, причем в твердой фазе [33].

1.6. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с ненасыщенными соединениями

Первым упоминанием о взаимодействии тетрацианоалканонов с веществами, имеющими поляризованную кратную связь, является образование нециклических соединений **54** присоединением ароматических изоцианатов по С-Н кислотному центру ТЦА [10].



Взаимодействие альдегидов с ТЦА также начинается с атаки С-Н кислотного центра последних по карбонильной группе альдегидов. Однако в описанном процессе осуществляются дальнейшие превращения, приводящие к образованию 6-имино-2,7-диоксибицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов **55** [54-56], обладающих противоопухолевым действием [5]. Авторами [12, 57] сообщалось, что в данном взаимодействии формируются 3-имино-4,8,8-трициано-2,6-диоксибицикло[2.2.2]октаны **55***, однако структура последних опровергнута в пользу соединений **55** методом РСА.

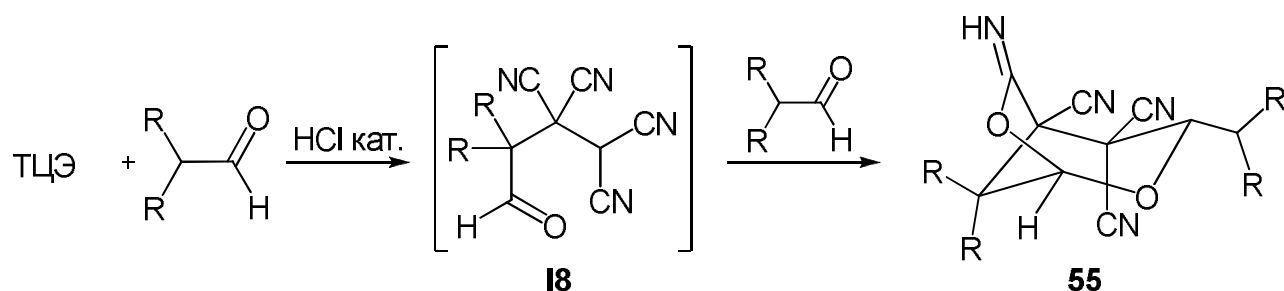


Такое направление процесса объясняется внутримолекулярным 1,3-взаимодействием гидрокси- и цианогруппы интермедиата **17**, вместо вероятного 1,4-взаимодействия. Синтез диоксибициклов **55** возможен также посредством смешанного процесса «ТЦЭ – циклогексанон – ароматический альдегид», в котором образование тетрацианоалканов происходит *insitu* [58].

В реакцию с 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилами вступают представители алифатических, жирноароматических и гетероциклических альдегидов. При этом замечено, что тетрацианоалканоны с дихлорацетальдегидом, хлоралем и салициловым альдегидом в описанные взаимодействия не вступают. ТЦА с гидробензамидом в водно-уксуснокислом растворе и с азометинами в водном спирте также образуют соединения **55** [54].

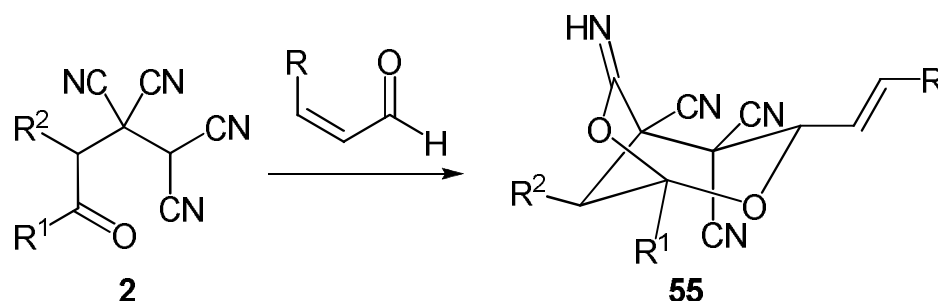
Схожие структуры известны как результат трехкомпонентной реакции «ТЦЭ – альдегид – соляная кислота» [58]. Здесь образование конечного соединения происходит в результате взаимодействия интермедиата **18** с молекулой альдегида, который используется в двукратном избытке.

Схема 29



В случае α,β -непредельных альдегидов атака 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов может протекать как по карбонильной группе, так и по кратной связи альдегида. Первое направление реализуется при взаимодействии тетрацианоэтилированных пентан-3-она и циклогексанона, с образованием соединений, аналогичных описанным ранее диоксибициклам **55** [12].

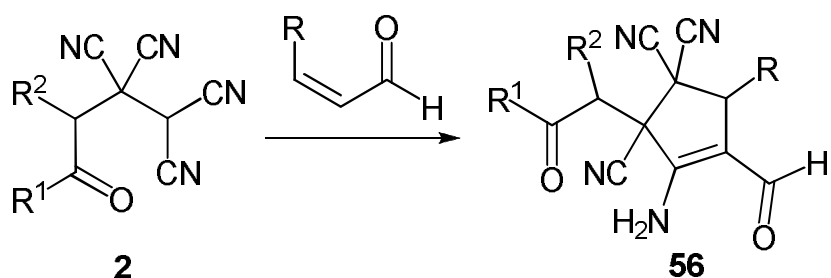
Схема 30



При участии в данном процессе аддуктов тетрацианоэтилена с непредельными кетонами, ацетоном, ацетофеноном, ментоном или цикlopентаноном, в результате атаки СН-кислотного центра по C=C связи

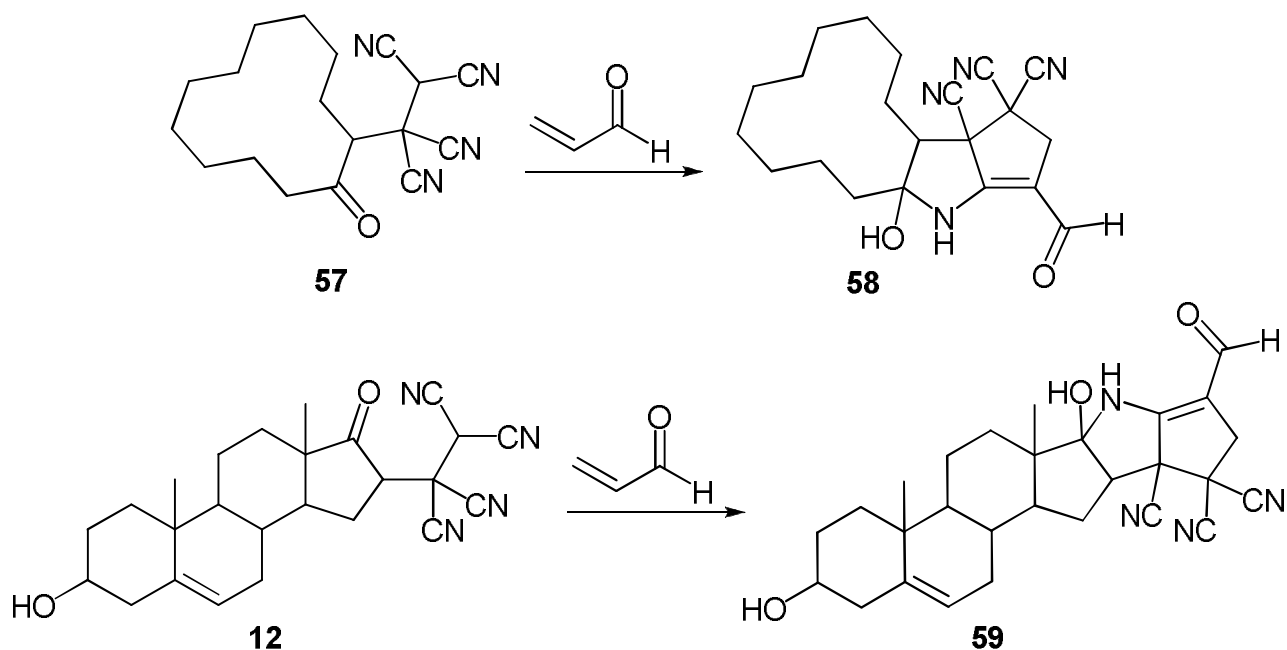
непредельного альдегида и дальнейшей циклизации по Торпу-Циглеру, формируются циклопентенкарбальдегиды **56** [43, 59, 60].

Схема 31



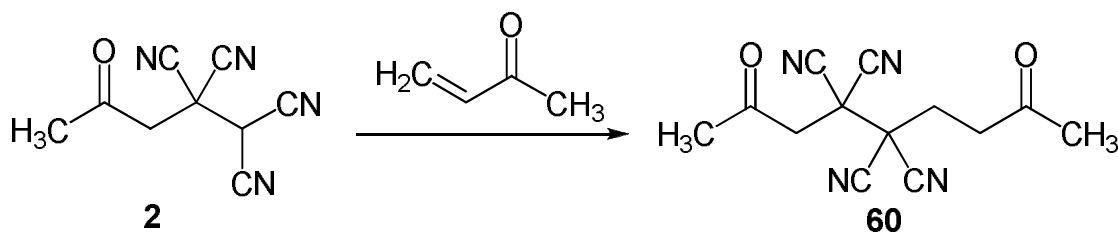
Акролеин при взаимодействии с тетрацианоэтилированными додеканом **57** и дигидроэпиандростероном **12** приводит к более глубоким превращениям, в ходе которых реализуется гетероциклизация аминного фрагмента промежуточно образующихся циклопентенов **56**, с образованием тетрагидропирролов **58** и **59** [37, 43, 60, 61].

Схема 32



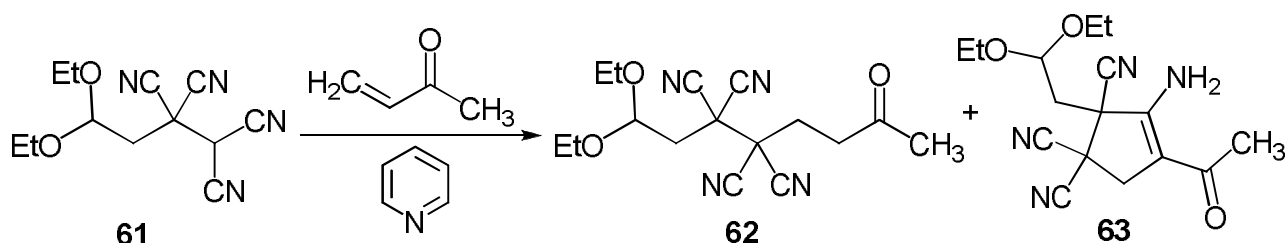
Авторами [12] описан единственный случай взаимодействия 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с непредельным метилвинилкетонам, в ходе которого реализуется атака СН-кислотного центра ТЦА по двойной связи кетона. В этой реакции дальнейших процессов внутримолекулярной циклизации не происходит, поэтому результатом становится образование аддукта Михаэля **60**.

Схема 33



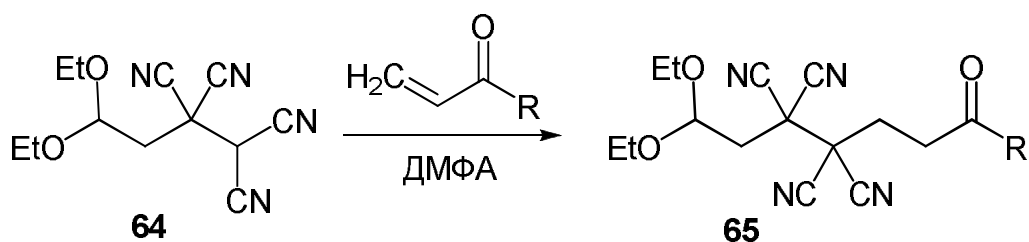
Помимо 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов в реакцию с метилвинилкетонem вступают и их производные – ацетали тетрацианоалканонem. Процесс протекает в присутствии пиридина и в результате образуется смесь двух соединений – аддукта Михаэля **62** (65%) и ацетилциклопентена **63** (35%), являющегося аналогом карбальдегидов **56** [61].

Схема 34

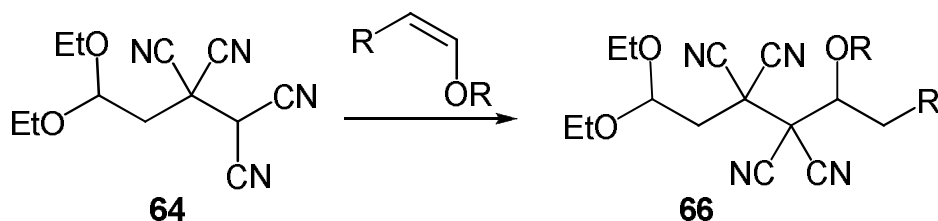


Взаимодействие диэтоксипентантетракарбонитрила **64** с α,β -непредельными кетонами в среде абсолютного ДМФА и в атмосфере азота приводит к селективному формированию продуктов присоединения по Михаэлю **65** [62].

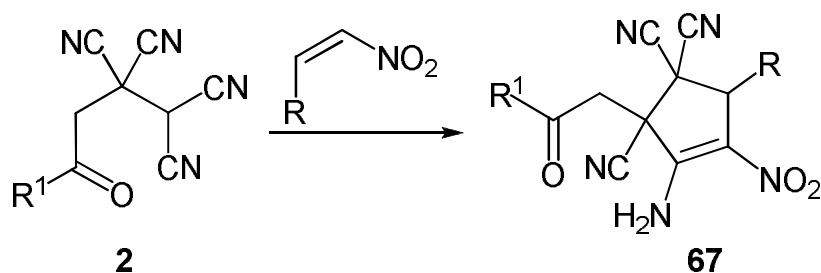
Схема 35



Схожее присоединение СН-кислотного центра ацетала тетрацианоалканона **64** к двойной связи алкоксиалкенов описано авторами [62]. Данное превращение приводит к образованию аддуктов **66**.



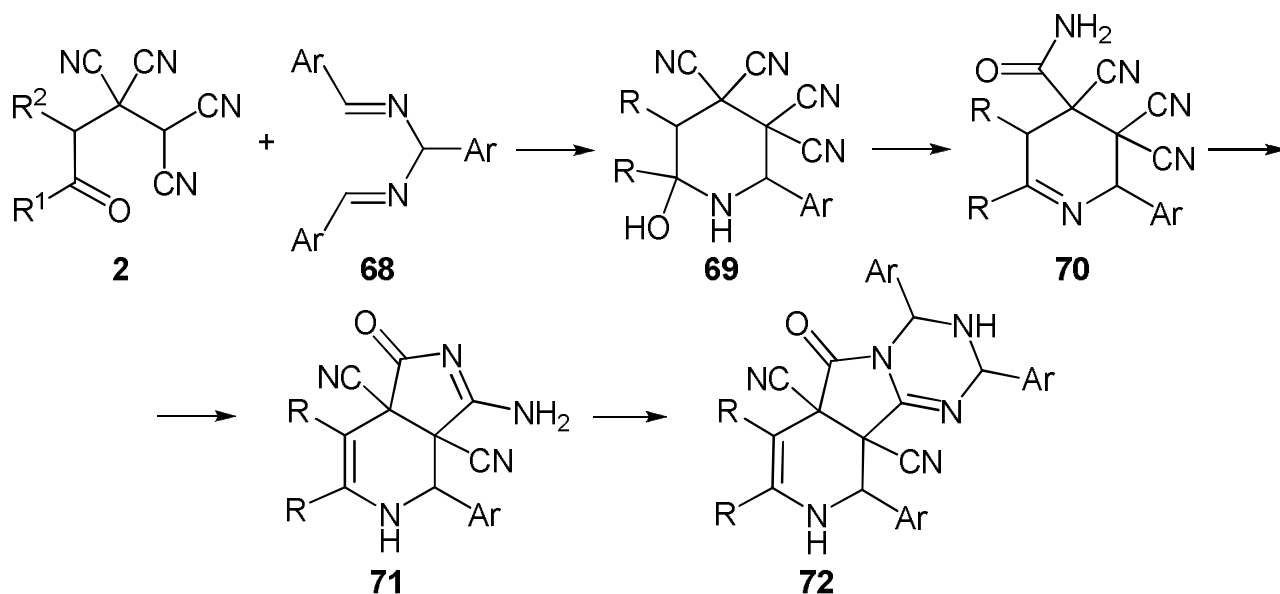
Работа [12] показывает взаимодействие α -незамещенных α,β -непредельных нитроолефинов с 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилами. В результате присоединения тетрацианоэтилена по C=C связи алкена и дальнейшей циклизации образуются нитроциклопентены **67**, имеющие схожую структуру с альдегидами **56**, **58**, **59**, полученными реакцией непредельных альдегидов с ТЦА в результате аналогичной последовательности превращений.



Сложная многостадийная последовательность превращений, которая начинается с атаки СН-кислотным центром ТЦА кратной связи C=N, характерна для взаимодействия тетрацианоалканов с N,N' -диарилиден-1-арилметандиаминами **68**, являющимися производными аммиака и бензальдегидов [57, 63-66].

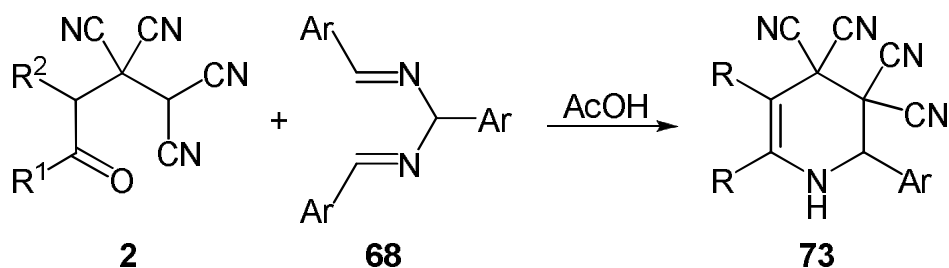
Соотношение реагентов 1:1 в водных пропаноле-2 или ацетонитриле, приводит к выделению сложных триазинсодержащих гетероциклических систем **72** [63]. Возможность выделения в ряде случаев промежуточных пиперидинтетракарбонитрилов **69** и амидов **70** позволила предложить последовательность превращений, представленную на схеме 38. Соотношение реагентов 1:2 в аналогичных условиях позволяет получить интермедиат **71**, в который также способны самопроизвольно превращаться соединения **69** и **70**.

Схема 38



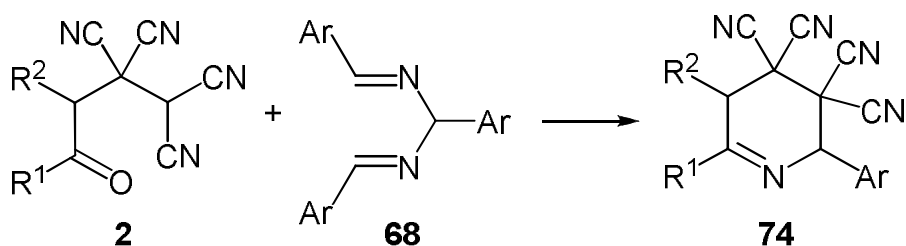
Использование в данном взаимодействии в качестве растворителя ледяной уксусной кислоты позволяет получить 1,2-тетрагидропиридин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы **73** [54].

Схема 39



Применение нейтральных растворителей позволило обнаружить альтернативное направление данного процесса – образование 2-арилпиридин-3,3,4,4(2*H*,5*H*)-тетракарбонитрилов **74**, которые изомеризуются в соединения **73** при растворении в полярных органических растворителях, так как являются их изомерами по положению двойной связи в пиридиновом цикле [54].

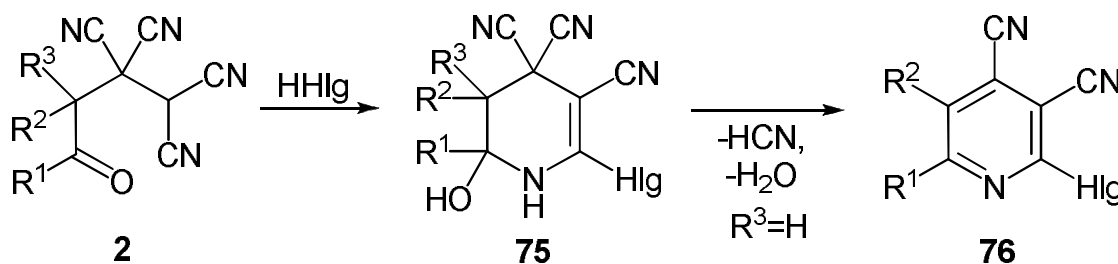
Схема 40



1.7. Модификации 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов по действием кислотных реагентов

Согласно литературным данным, в настоящее время достаточно подробно исследовано взаимодействие тетрацианоалканонов с галогеноводородами. Наиболее ранние работы в этом направлении показали, что в результате действия концентрированной галогеноводородной кислотой происходит ее присоединение по γ -цианогруппе дицианометиленового фрагмента с последующей гетероциклизацией, формирующей гидрокситетрагидропиридин **75**. Интермедиат **75** удалось выделить только в случае 2-метилциклогексанонового аддукта [33], наличие метильной группы в котором препятствует дегидроцианированию. Для других ТЦА осуществляется дегидроцианирование, сопровождающееся ароматизацией до 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **76** [12, 35, 67, 68].

Схема 41

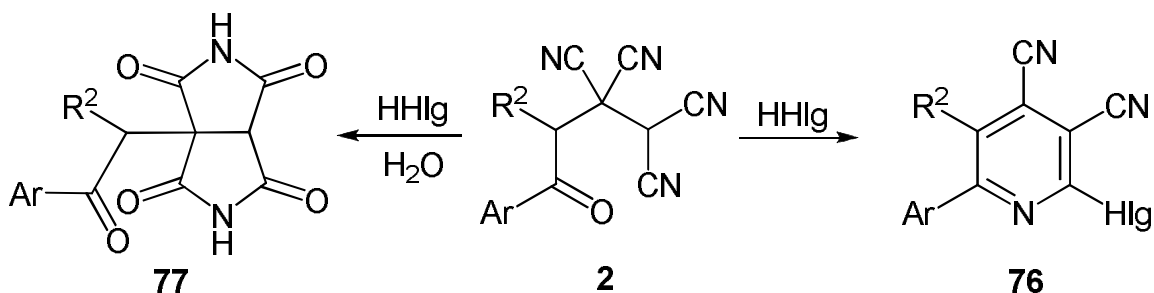


Авторы [69] описывают усовершенствованный способ получения 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **76**, который позволил осуществлять взаимодействия с сухими галогеноводородами и повысить выходы синтезируемых соединений при меньшей продолжительности процесса. Кроме того, авторским коллективом [70] был разработан и применен к широкому кругу кетонов трехкомпонентный метод синтеза 2-хлорпиридинов **76** в системе «тетрацианоэтилен – кетон – соляная кислота», который осуществляется в 1,4-диоксане при температуре 70-80°C.

Аналогичные 2-хлорпиридины **76** были получены из жирноароматических тетрацианоалканонов, имеющих при ароматическом кольце электронодонорный заместитель [71]. Такой процесс осуществляется с

применением сухого хлористого водорода в пропан-2-оле. Авторами [71] отмечено, что использование концентрированной соляной кислоты приводит к гидролизу всех цианогрупп ТЦА с образованием пирроло[3,4-с]пирролов **77**. Причиной такого процесса является дезактивация карбонильной группы к нуклеофильному присоединению электроноизбыточных жирноароматических тетрацианоалканов в водной среде.

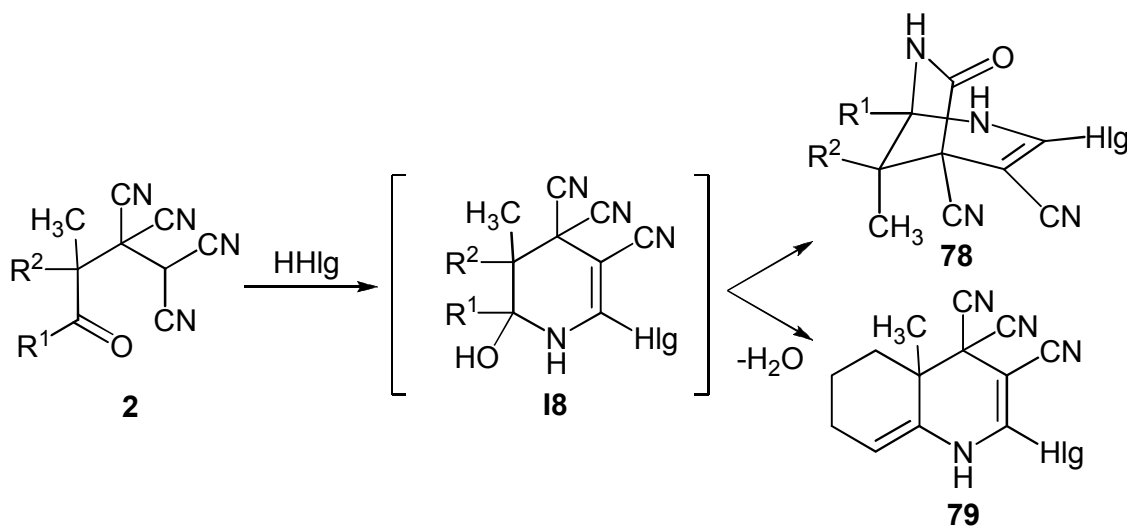
Схема 42



В случае с тетрацианоэтилированными ацетофеноном, 2-ацетилтиофеном и пропиофеноном, как с сухим хлороводородом, так и с соляной кислотой наблюдается образование исключительно пиридинов **76** [69].

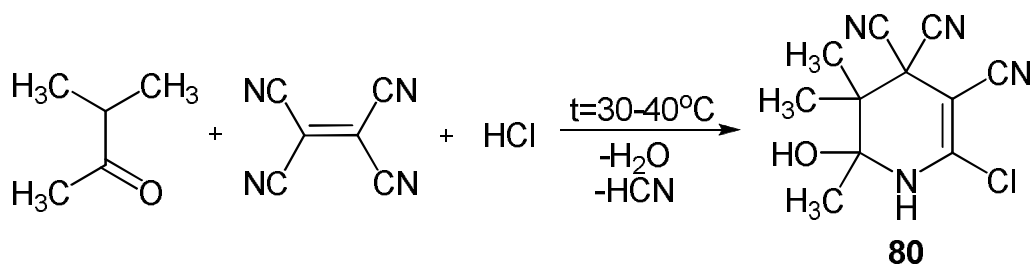
3,3-Дизамещенные тетрацианоалканоны в аналогичных условиях образуют соединения иного строения. В этом случае, из-за невозможности ароматизации путем дегидроцианирования и дегидратации, происходит внутримолекулярное 1,3-взаимодействие циано- и гидроксигруппы с формированием замещенных 6-оксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилов **78** [69].

Схема 43



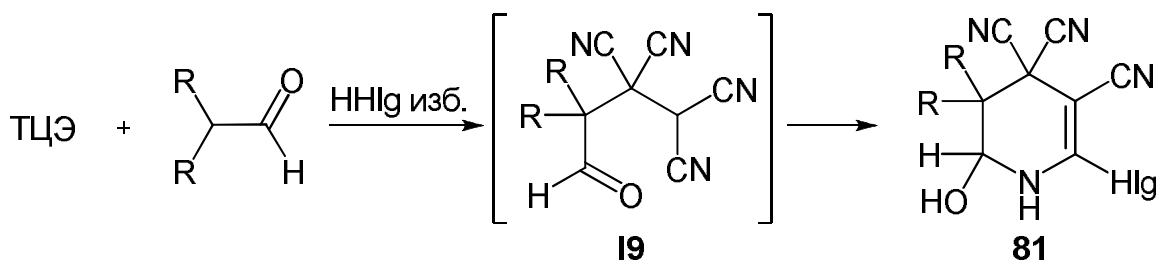
При взаимодействии тетрацианопроизводного на основе 2-метилциклогексанона с галогеноводородными кислотами, кроме диазабициклов **78**, наблюдается образование производных хинолина **79** [69]. Авторами показано, что преобладающее образование того или иного соединения в этом взаимодействии зависит от температуры проведения реакции. Так, при температуре $\sim 80^\circ\text{C}$ основными продуктами становятся диазабициклы **78**, а при комнатной температуре наблюдается образование хинолинов **79**. Для синтеза хинолинов и диазабициклов [72], также как и для 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **76**, возможно применение трехкомпонентной реакции в системе «ТЦЭ – кетон – галогеноводородная кислота» [69]. При проведении такой реакции при температуре $30\text{--}40^\circ\text{C}$ для 3-метилбутан-2-она авторам удалось выделить аналогичный по строению интермедиату **18** (схема 43) 6-гидрокси-5,5,6-триметил-2-хлор-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1*H*)-трикарбонитрил **80**.

Схема 44



Устойчивые аналоги тетрагидропиридина **80**, описанные в работе [73], получены в результате трехкомпонентного взаимодействия в системе «тетрацианоэтилен – альдегид – галогеноводородная кислота».

Схема 45

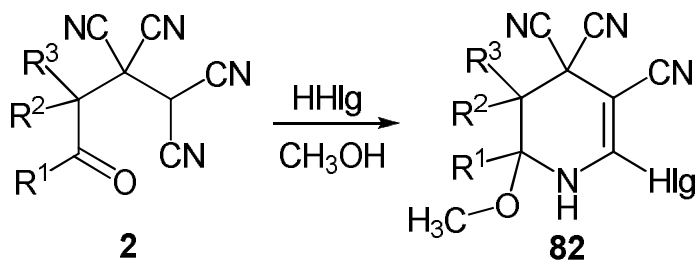


Здесь на первой стадии, вероятно, образуются реакционно способные тетрацианоэтилированные альдегиды **19**, выделить которые не удастся. Важно отметить, что в последнее время 2-галогентетрагидропиридины **80** и **81**, в силу

особенностей их строения, являются интенсивно исследуемыми соединениями [74-76].

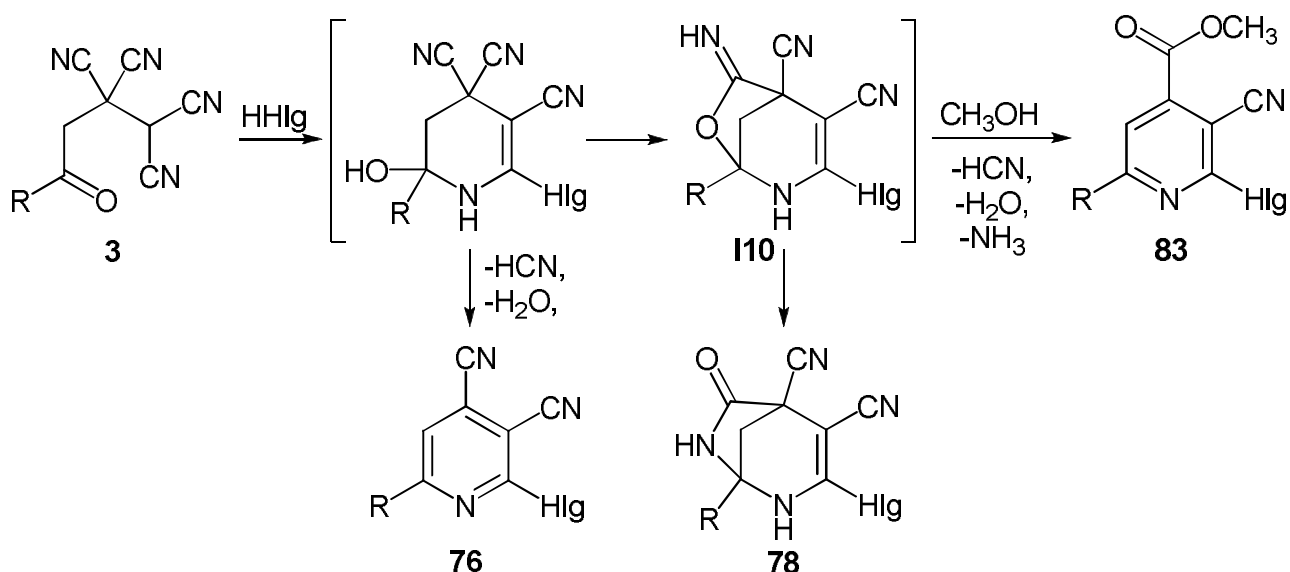
Взаимодействие тетрацианоалканонов на основе α -разветвленных кетонов с галогеноводородными кислотами в среде метанола приводит к метоксипроизводным **82**, образование которых, вероятно, является результатом замещения гидроксигруппы промежуточного аминспирта [69].

Схема 46



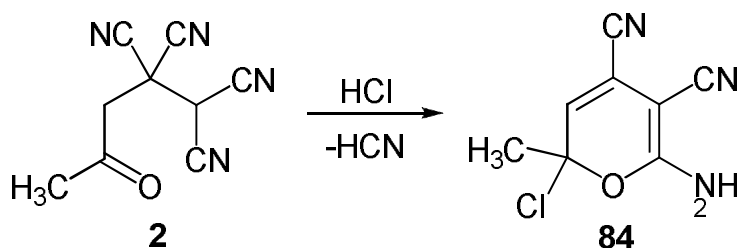
При взаимодействии тетрацианоэтилированных пинаколинов и ацетона с галогеноводородами, помимо 2-галогенпиридинов **76** в безводной среде и диазабиициклов **78** с водными растворами кислот, возможно образование метил 2-галоген-3-цианоизоникотинатов **83** в случае протекания процесса в метаноле. Образование соединений **83** авторы объясняют раскрытием иминного фрагмента интермедиата **I10** под действием метанола. Дальнейшие процессы гидролиза и ароматизации завершают формированием конечного соединения [69].

Схема 47



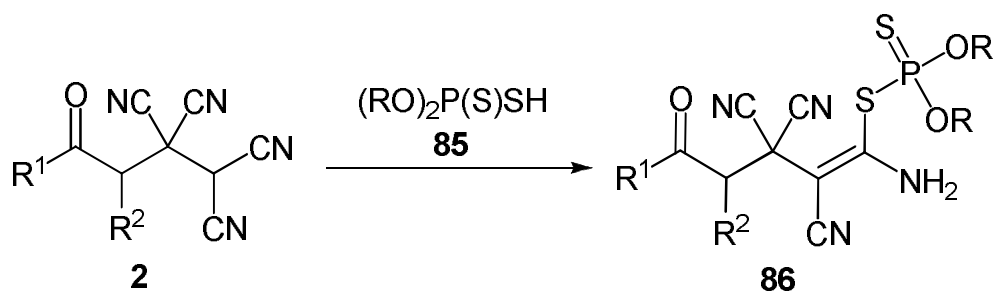
Более ранние работы описывают, взаимодействие 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с хлористым водородом в диэтиловом эфире, в результате которого наблюдается присоединение по карбонильной группе хлороводорода, с образованием дицианопирана **84** [35].

Схема 48



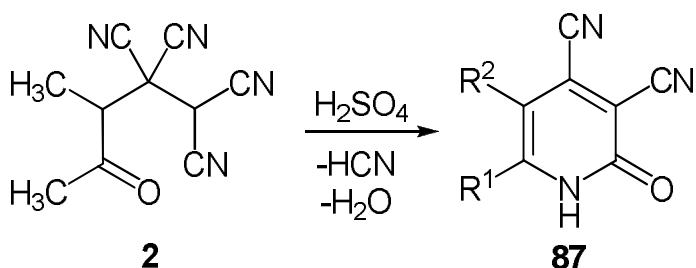
Взаимодействие ТЦА с O,O-диалкил(арил)фосфородитиоатами **85**, приводит к образованию сложной смеси веществ, из которой с низким выходом удалось выделить только продукт присоединения кислотного агента по γ -цианогруппе **86** [77]. Описанное взаимодействие демонстрирует направление первоначальной атаки кислотных реагентов в реакциях с тетрацианоалканонами.

Схема 49



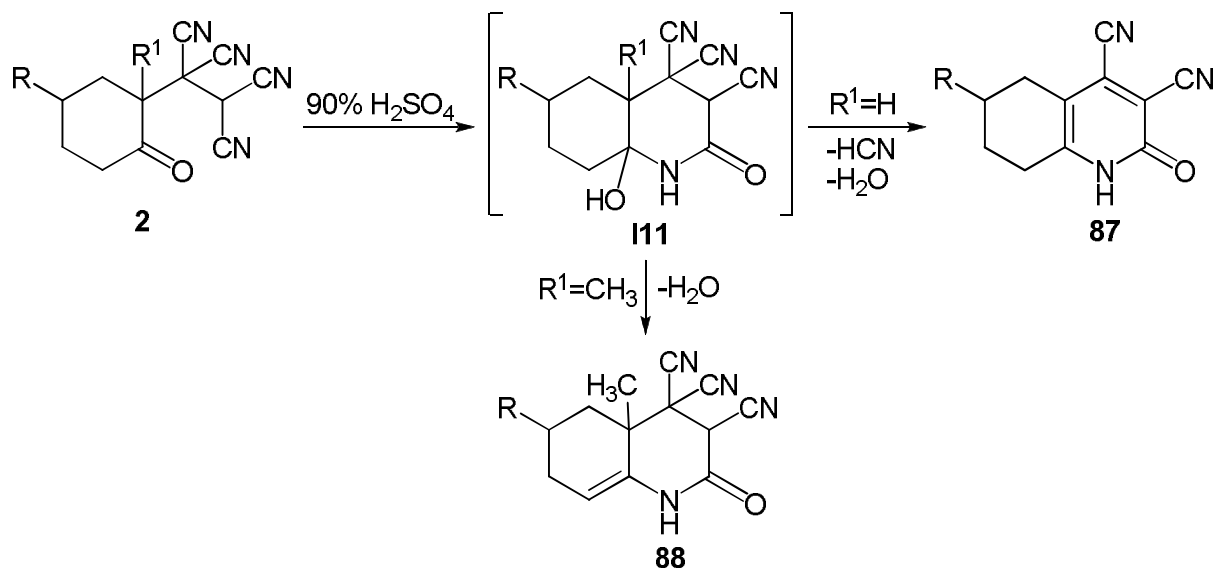
Взаимодействие тетрацианоэтилированного метилэтилкетона с 50% серной кислотой приводит к образованию 2-оксопиридин-3,4-дикарбонитрила **87** с выходом 10% [35].

Схема 50



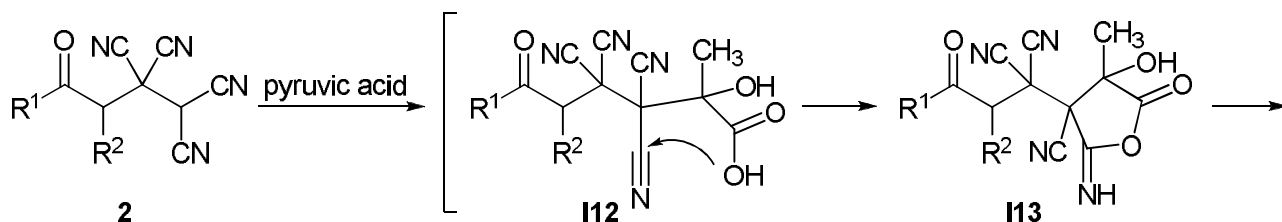
Более высокие выходы (70-74%) дикарбонитрилов **87** наблюдаются в реакции ТЦА на основе циклогексанонов в среде 90% серной кислоты. Однако, в случае 2-метилциклогексанонового тетрацианоалканона, в виду невозможности ароматизации элиминированием синильной кислоты, наблюдается дегидратация в сторону алкильного заместителя с образованием гексагидрохинолина **88**, выход которого составил 67% [78].

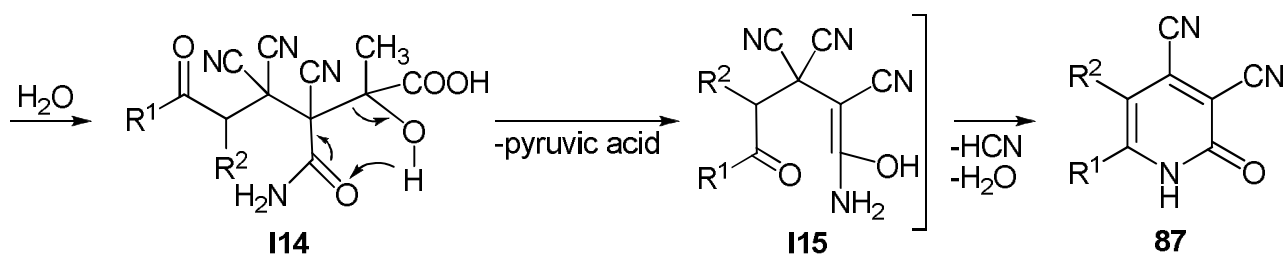
Схема 51



Другие тетрацианоалканоны с серной кислотой образуют смеси веществ, из которых индивидуальное соединение выделить не удалось [12]. В мягких условиях идет взаимодействие с пировиноградной кислотой, результатом которого также становятся 2-оксопиридин-3,4-дикарбонитрилы **87**. Так как сама кислота не входит в состав полученных соединений, авторы приводят схему, в которой она служит катализатором гидролиза γ -цианогруппы тетрацианоалканонов [12, 79, 80].

Схема 52



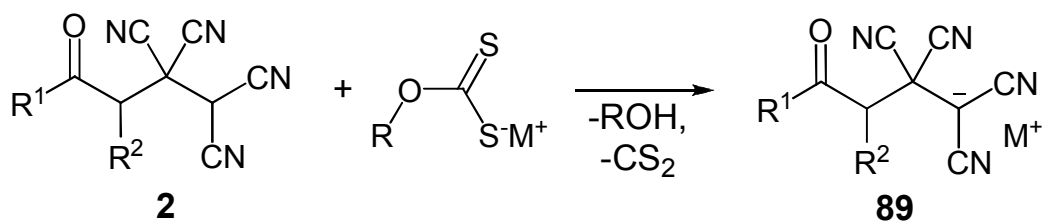


Соединения **87** по физико-химическим свойствам идентичны 2-оксопиридин-3,4-дикарбонитрилам, полученным взаимодействием тетрацианоалканон-ов со спиртами [81].

1.8. 4-Оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы в реакциях с основаниями и нуклеофилами

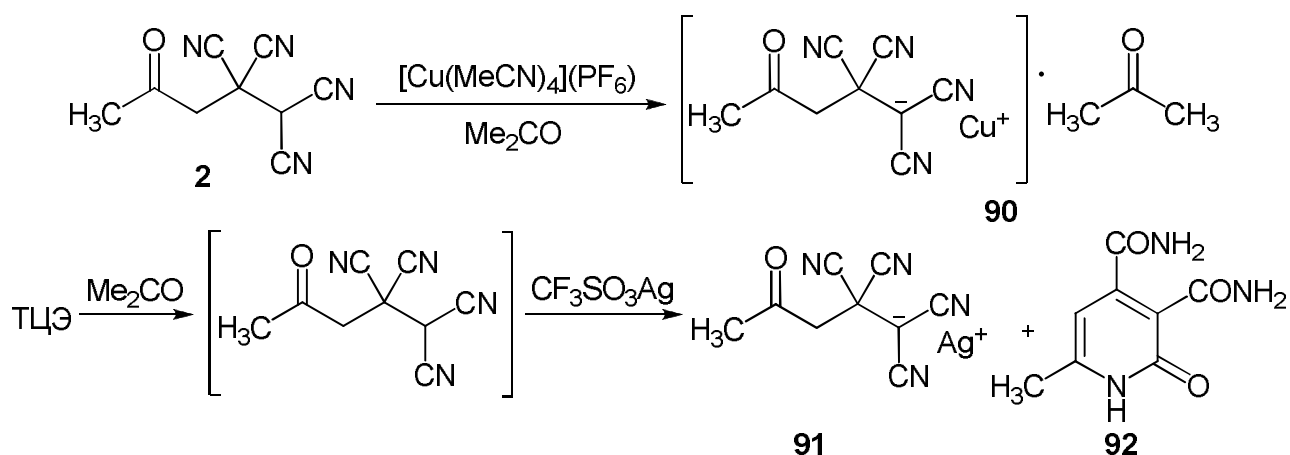
Благодаря сравнительно сильным СН-кислотным свойствам, тетрацианоалканоны способны растворяться в растворе гидрокарбонатов калия и натрия с выделением оксида углерода (IV). Однако в данном случае выделение соли ТЦА не наблюдается. Получение таких солей, чувствительных к воде, наблюдается при взаимодействии 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с реактивом Гриньяра. Образующиеся магниевые соли, выделенные из ТГФ или диэтилового эфира, представляют собой белое аморфное вещество, которое с водой или водными растворами кислот превращаются в исходные тетрацианокетоны. Впервые получить натриевые и калиевые соли тетрацианоэтилированных кетонов в кристаллическом виде удалось взаимодействием их с дитиокарбонатами калия или натрия в этилацетате или диэтиловом эфире [12]. Образующиеся соли **89** хорошо растворяются в воде, а подкисление водных растворов приводит к получению исходных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **2**.

Схема 53



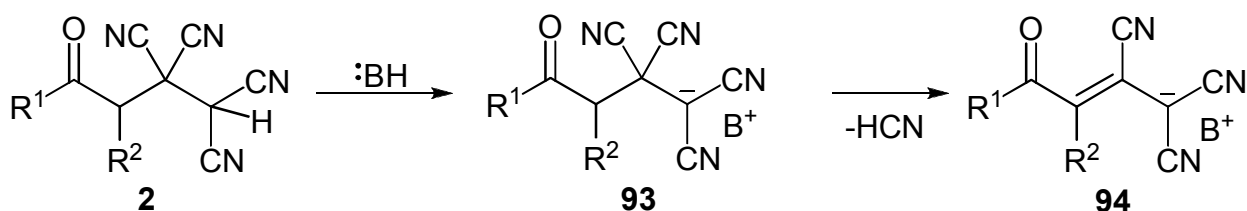
Авторами [82] были получены соли меди **90** и серебра **91** 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила. В случае использования комплекса $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4](\text{PF}_6)$ и осуществлении процесса в атмосфере азота, была выделена медная соль **90** с молекулой ацетона в структуре. Образование соли серебра происходит в результате реакции тетрацианоалканона, без его промежуточного выделения, с трифторметансульфонатом серебра в смеси вода-ацетон. В данном процессе, кроме соли серебра **91**, образуется еще один продукт – пиридиндикарбоксамид **92**.

Схема 54



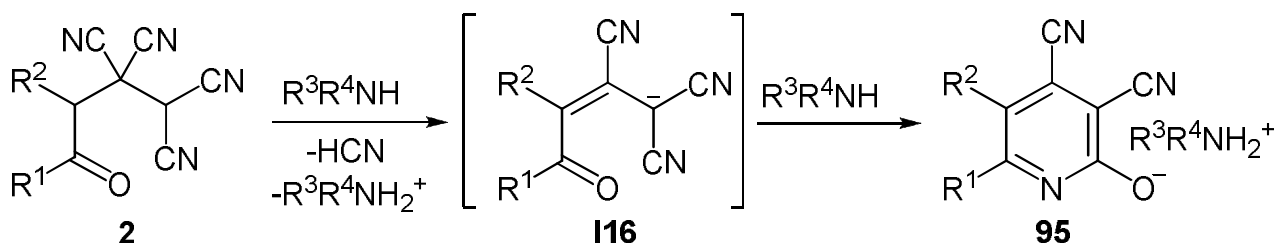
В работах [83, 84] описано получение солей тетрацианоалканонов **93** на основе кетонов со стерически затрудненной карбонильной группой и жирноароматических кетонов, путем их взаимодействия с аммиаком, диэтиламином, триэтиламином и морфолином в безводной среде. Авторы сообщают, что образующиеся соли **93** нестабильны и всегда содержат значительную примесь продуктов дальнейшего превращения, а выдерживание их на воздухе приводит к твердофазному и практически количественному элиминированию синильной кислоты с формированием 4-оксо-1,1,2-трицианоалк-2-ен-1-идов аммония **94**.

Схема 55



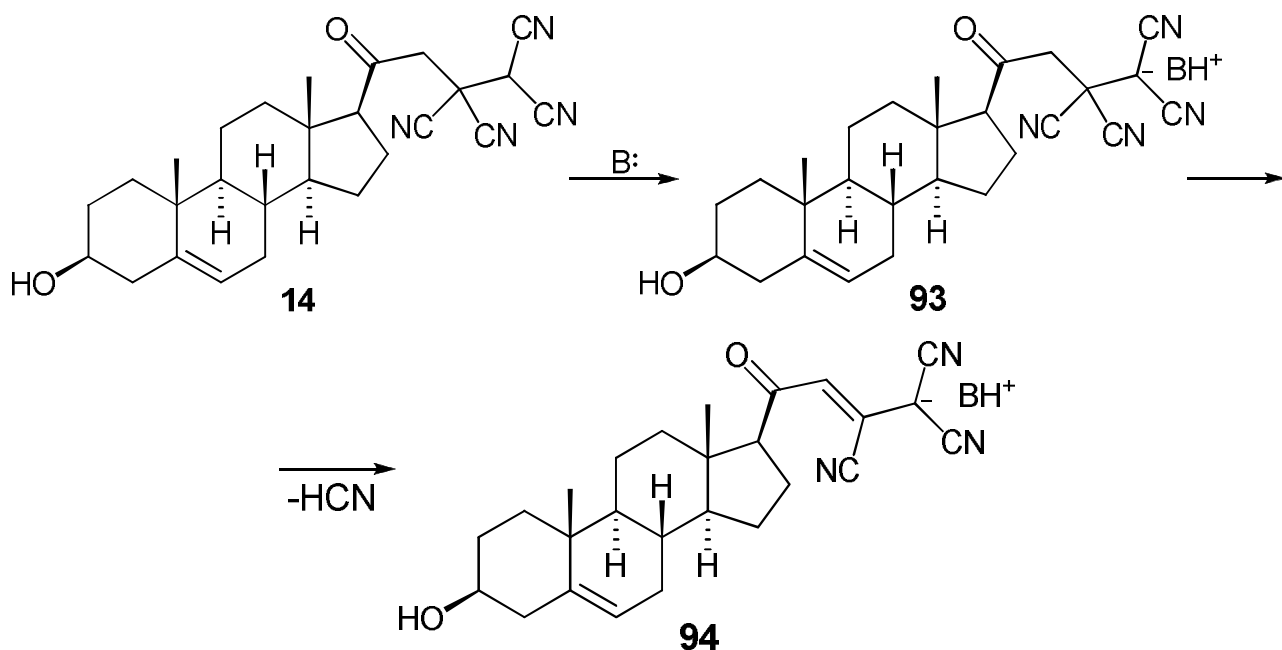
Использование в данном взаимодействии тетрацианоалканонов на основе алифатических кетонов приводит к протеканию дальнейших превращений изначально образующихся солей ТЦА с образованием 5,6-диалкил-3,4-дицианопиридин-2-олятов аммония **95** [83, 85].

Схема 56

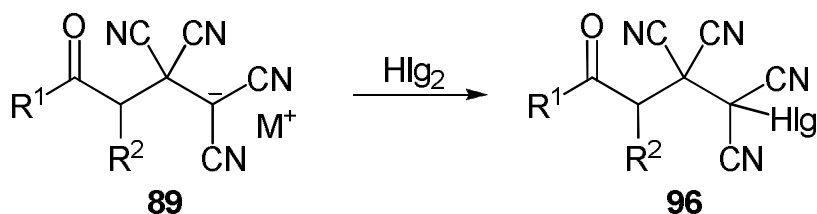


Тетрацианоэтилированный стероидный кетон – прегненолон также был вовлечен в реакцию с аммиаком и аминами в условиях пониженной температуры, в результате были получены аналоги солей **93** и **94** [83].

Схема 57

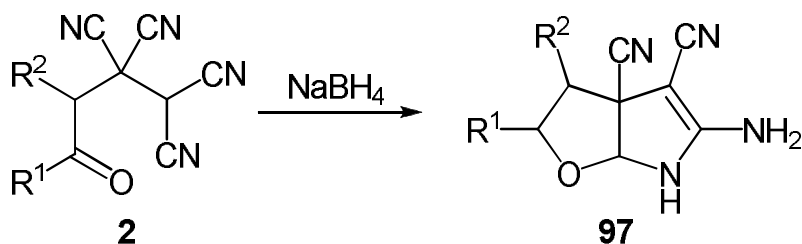


Воздействие на водные растворы солей ТЦА **89** галогенов (бром или хлор) приводит к образованию с высокими выходами галогеносодержащих производных **96**, которые устойчивее исходных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, но, тем не менее, постепенно разлагаются при хранении [12].

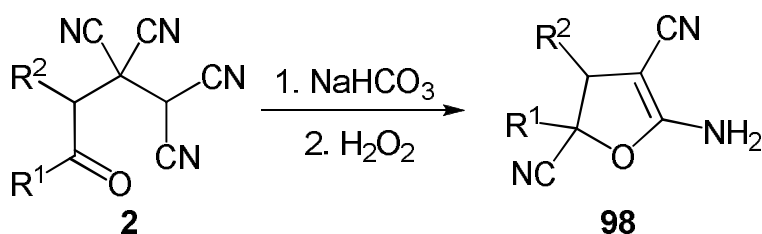


При взаимодействии соединений **96** с ацетоном образуются с выходом 30-50% бром- и хлорацетоны, что говорит об их галоидирующей способности [12].

Реакция тетрацианоалканонов с боргидридом натрия приводит к тетрагидро-2*H*-фуру[2,3-*b*]пирролам **97**. Как предполагают авторы, формирование фуранового цикла происходит в результате внутримолекулярной гетероциклизации β-цианогруппы ТЦА с гидроксигруппой, образующейся в результате восстановления карбонильной. Пиррольный цикл образуется при нейтрализации на последнем этапе взаимодействия [67].



Если на тетрацианоалканоны в водном растворе гидрокарбоната калия или натрия подействовать перекисью водорода, то происходит образование замещенных 2-амино-3,5-дициано-4,5-дигидрофуранов **98** [12, 86].

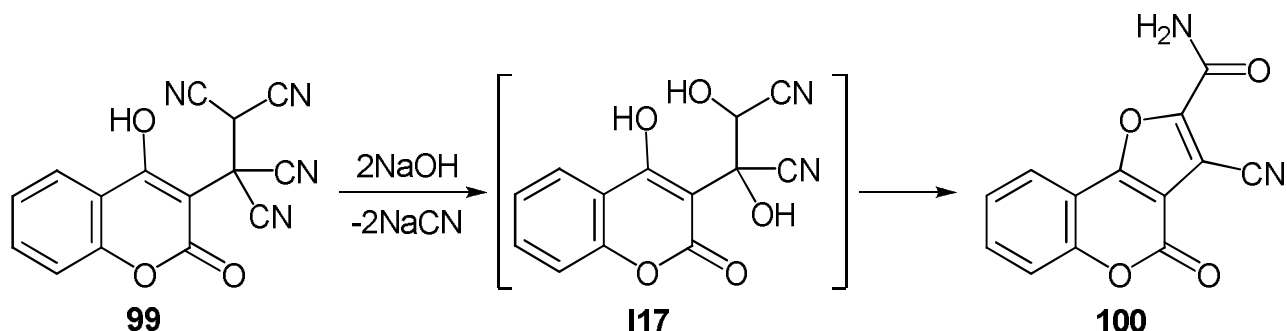


В данном случае авторы предполагают на промежуточной стадии протекание процесса миграции CN-группы.

Необычные превращения наблюдаются при гидролизе аддукта **99** в кипящем щелочном растворе. Согласно предложенной схеме, происходит

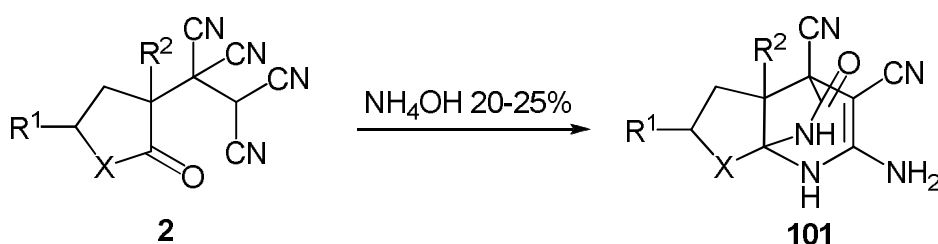
замещение двух цианогрупп на гидроксильные и последующая циклизация образующегося дицианопроизводного до фуранового цикла с образованием конечного продукта **100** [52, 87].

Схема 61



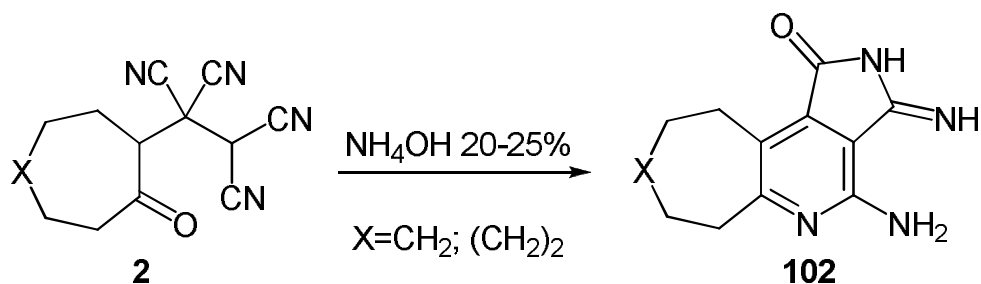
Растворение 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов на основе циклогексанона и циклопентанона в 20-25%-ом водном аммиаке и выдерживание смеси в течение некоторого времени при комнатной температуре приводит к образованию диазабициклов **101** [83, 88].

Схема 62

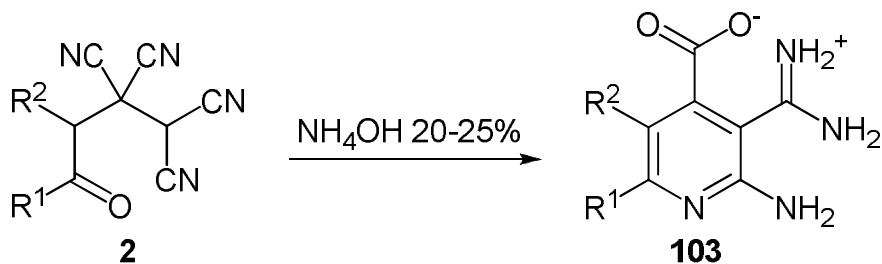


Тетрацианоэтилированные циклогептанон и циклооктанон в аналогичных для получения диазабициклов **101** условиях образуют 4-амино-3-иминопирролопиридин-1-оны **102** [83].

Схема 63

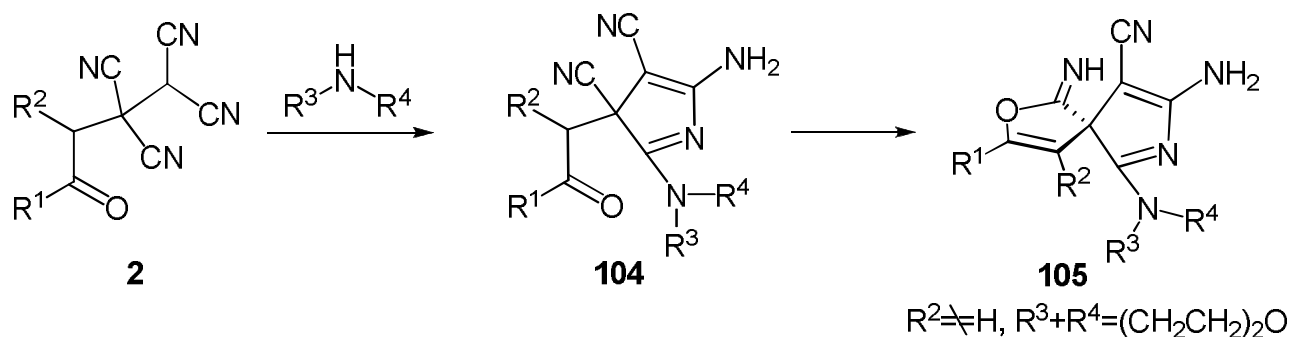


Производные диэтилкетона, ацетона и метилциклопропилкетона при взаимодействии с 20-25% водным раствором аммиака приводят к замещенным изоникотиновым кислотам **103** [83, 89].



Как видно из приведенных данных, направление реакции ТЦА с водным раствором аммиака зависит не только от наличия цикла в исходном тетрацианоалканоне, но и от его размера. Так, если заместителями являются пяти- или шестичленными карбоциклами, то происходит формирование диазабициклов **101**. ТЦА на основе циклогептанона и циклооктанона образуют пирролопиридины **102**. Производные диалкилкетонов, ацетона и метилциклопропилкетона в аналогичных условиях приводят к 2-аминопиридинам **103**.

Наличие в структуре 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов нескольких конкурирующих центров для нуклеофильной атаки обуславливает протекание иных направлений взаимодействия ТЦА с водным раствором аммиака и аминов. Снижение концентрации аммиака или аминов в данном взаимодействии приводит к формированию при интенсивном перемешивании в течение 5-10 минут представителей малоизученных 3*H*-пирролов – 5-амино-3*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрилов **104** [83, 90, 91].

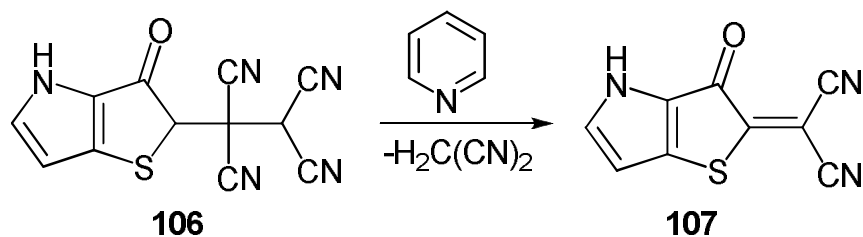


Несмотря на неизменное состояние карбонильной группы ТЦА в соединении **104**, автор предполагает, что ее енолизированная форма участвует в гидролизе β-цианогруппы, и, следовательно, в формировании конечной

структуры соединения. Также в работе [83] отмечено, что при использовании в данном взаимодействии водного раствора морфолина в случаях $R^2 \neq H$, образующиеся 2-морфолинозамещенные 3*H*-пирролы **104** в результате твердофазного превращения количественно трансформируются в 8-амино-1-имино-6-морфолино-2-окса-7-азаспиро[4.4]нона-3,6,8-триен-9-карбонитрилы **105**. Соединения **105** также можно синтезировать реакцией ТЦА с морфолином без промежуточного выделения 3*H*-пирролов **104**, также при условии $R^2 \neq H$ [83, 92].

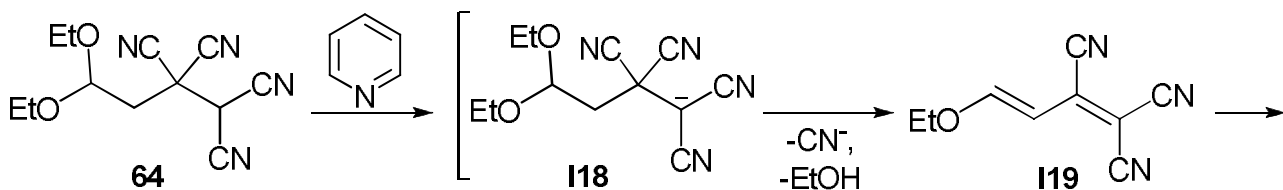
Пирролотиофен **106** при взаимодействии с пиридином элиминирует малононитрил, в результате чего образуется 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-2-илиден)-малононитрил **107** [93].

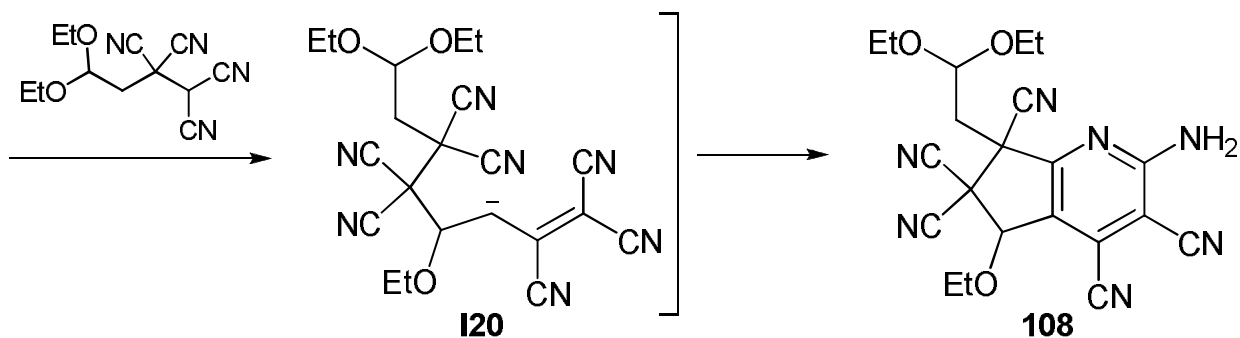
Схема 66



При действии пиридина на ацеталь 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **64** в среде ацетонитрила происходит его димеризация с последующим аннелированием пиридинового цикла, образуя в конечном итоге производное пиридина **108** [62]. В данном процессе димеризации предшествует образование соли и ее превращение в диеновое производное, которое вступает в реакцию со второй молекулой тетрацианоацетала **64** по механизму Михаэля.

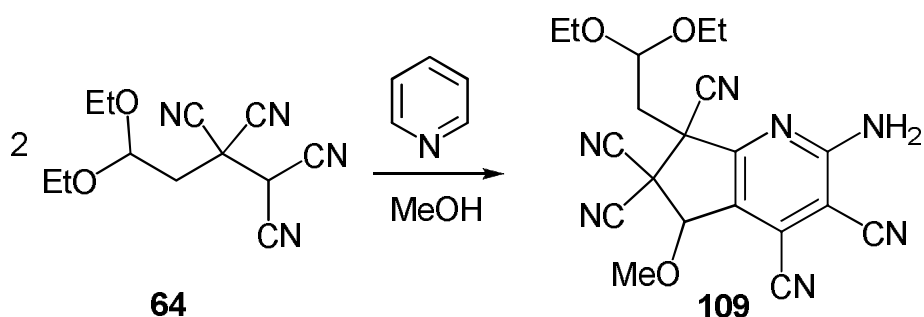
Схема 67





Проведение аналогичного процесса в среде метилового спирта приводит к замещению в ходе процесса одной из этокси- на метоксигруппу, образуя производное пиридина **109** [94].

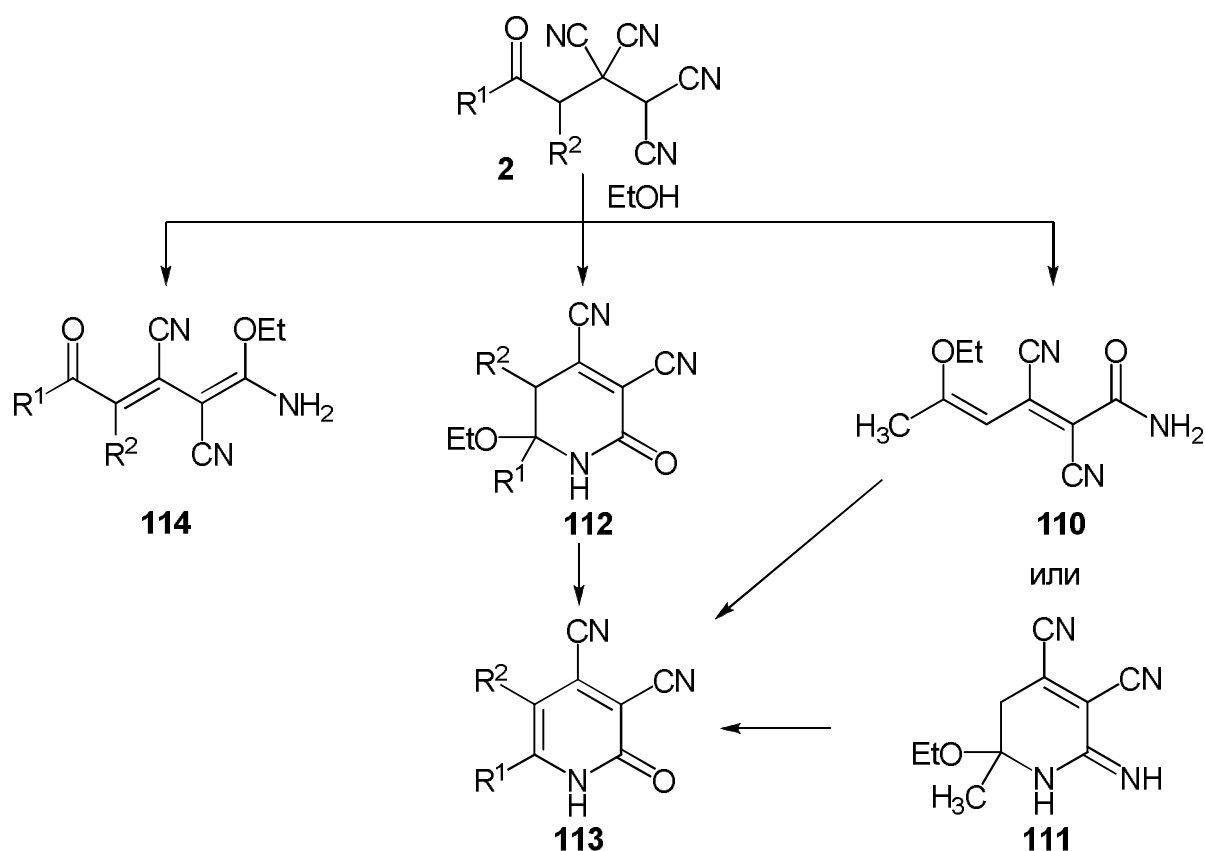
Схема 68



В работах Дюкера [48] и Дикинсона [81] описаны основные направления реакции 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с этанолом. Согласно Дикинсону [81], кипячение аддукта тетрацианоэтилена с ацетоном в этиловом спирте приводит к соединению, строение которого не было однозначно установлено. Для него было предложено два альтернативных строения – линейное **110** и производное пиридина **111**. Тетрацианоэтилированные циклогексанон и диэтилкетон в этих условиях, по мнению автора, образуют 6-этокси-2-оксотетрагидропиридин-3,4-дикарбонитрилы **112**. Соединения **110-112** при нагревании в воде претерпевают превращения до 2-оксопиридин-3,4-дикарбонитрилов **113**. Приводятся сведения, что аддукты тетрацианоэтилена с жирноароматическими кетонами (ацетофеноном, 4-метоксиацетофеноном) и пинаколином при кипячении в этаноле формируют непосредственно соединения **113**. Авторы [48] предлагают иную версию реакции спиртов с тетракарбонитрилами. Согласно их данным, тетрацианоалканолы на основе диэтилкетона и циклогексанона в кипящем этаноле образуют диены **114**. А в

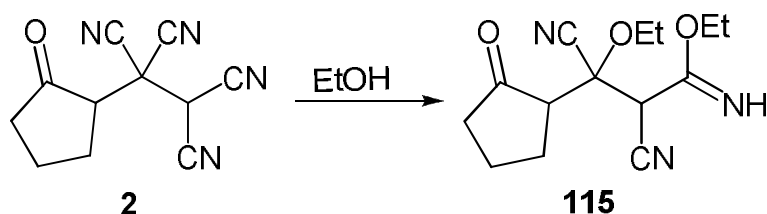
качестве результата взаимодействия тетрацианоэтилированного ацетона предложена линейная структура **110**.

Схема 69



Несколько отлочно от представленных превращений ведет себя с этанолом 2-(1,1,2,2-тетрацианоэтил)циклопентанон **2**. Обнаружено, что в результате нагревания соединения **2** в этиловом спирте происходит отщепление одной молекулы синильной кислоты и присоединение двух молекул спирта с образованием предположенного авторами иминоэфира **115** [81].

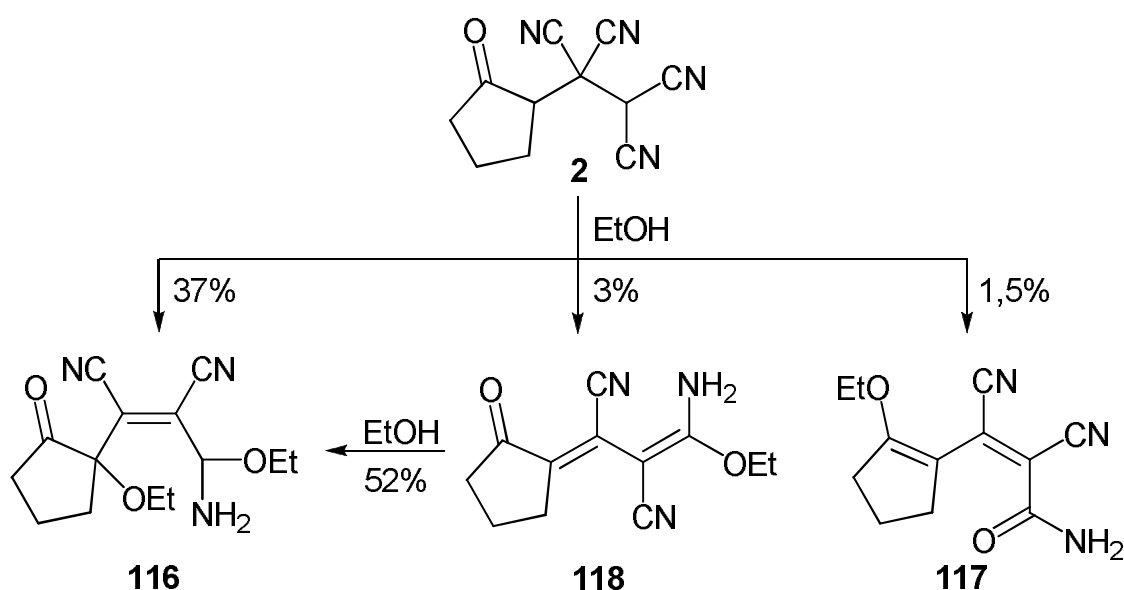
Схема 70



Подробное изучение авторами [48] процесса взаимодействия цикlopentanового производного **2** с этанолом привело к выделению трех различных соединений. Образование диэтоксипроизводного **116** с выходом 37% стало результатом последовательных операций: кипячения этанольного

раствора в течение 50 минут, упаривания спирта под вакуумом, разбавлением остатка этилацетатом, фильтрованием и перекристаллизацией выделившегося осадка из ацетона. Выделение 2,3-дициано-3-(2-этоксциклопент-1-енил)проп-2-енамида **117** осуществлено путем упаривания фильтрата. При последующем концентрировании оставшегося фильтрата был получен 2-(амино(этокс)метил)-3-(2-оксоциклопентилиден)сукцинонитрил **118**, который при кипячении в спирте присоединяет этанол и образует диэтоксипроизводное **116**.

Схема 71



Согласно данным литературного обзора, взаимодействие тетрацианоэтилена с кетонами в присутствии каталитического количества концентрированного водного раствора хлороводородной кислоты является наиболее эффективным способом синтеза 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов. Наличие в молекуле тетрацианоалканонов нескольких конкурирующих реакционных центров делает их высокоактивными соединениями, способными в мягких условиях вступать во взаимодействие с большим числом реагентов. Отмечено, что в ряде случаев при использовании одного и того же реагирующего соединения в зависимости от условий проведения реакции превращения могут осуществляться по различным направлениям (непредельные соединения, основания (нуклеофилы) и кислоты).

Несмотря на существующие публикации и подробные исследования реакционной способности ТЦА по отношению ко многим соединениям, процессы взаимодействия их с О-нуклеофилами представлены лишь несколькими публикациями, в которых присоединение нуклеофила предполагается по различным электрофильным центрам. Поэтому вопрос о реакционной способности 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов по отношению к О-нуклеофилам раскрыт недостаточно подробно и требует более тщательного исследования.

ГЛАВА 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-ОКСОАЛКАН-1,1,2,2-ТЕТРАКАРБОНИТРИЛОВ С ВОДОЙ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Как было представлено в литературном обзоре, синтетический потенциал 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов чрезвычайно широк и многообразен. Использование их для построения и функционализации органических гетероциклических молекул позволяет получать соединения различных классов и осуществлять процессы в сравнительно мягких условиях с максимальными выходами.

Достаточно подробно изучено взаимодействие ТЦА с кислотами [12, 33, 35, 67-73, 77-80], N-нуклеофилами [83-85, 88-92] и соединениями, имеющими в своей структуре активированную кратную связь, – различными α,β -непредельными соединениями, азометинами, альдегидами [10, 12, 37, 43, 54-66, 94]. Однако направленного изучения взаимодействия тетрацианоалканонов с представителями O-нуклеофилов не проводилось. Имеются лишь единичные сведения о реакциях тетрацианоалканонов с этанолом [48, 81], с водными растворами галогеноводородных [12, 33, 69, 71] и серной кислот [35, 78]. В связи с тем, что тетрацианоалканоны содержат в своей структуре конкурирующие реакционные центры, а именно: СН-кислотный центр, карбонильная группа, две терминальные и две цианогруппы в β -положении относительно СО-группы, то в зависимости от условий реакции возможны различные направления их взаимодействия с O-нуклеофилами, которые не раскрываются в известных работах.

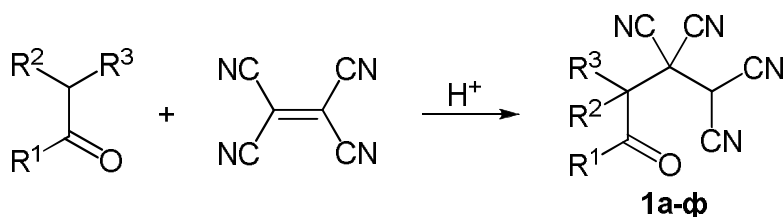
Задачей данной исследовательской работы является установление закономерностей взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с одним из основных представителей O-нуклеофилов – водой, с целью разработки препаративных методов синтеза гетероциклических соединений, замещенных различными функциональными группами. В данной работе изучено влияние на протекающие процессы таких факторов, как кислотно-основные свойства среды, строение исходных ТЦА, природа растворителя,

температурный режим, концентрация реагентов и другие. Исследованы фотолюминесцентные свойства некоторых синтезированных соединений.

2.1. Синтез 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов

Исследуемые соединения – 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы **1а-ф** – представляют собой аддукты взаимодействия тетрацианоэтилена (ТЦЭ) и кетонов, в качестве которых были использованы диалкил-, циклоалкил- и жирноароматические кетоны. Методика синтеза тетрацианоалканонов известна [14], в качестве растворителя применяются инертные к ТЦЭ и ТЦА 1,4-диоксан или тетрагидрофуран; катализатором служит концентрированный раствор соляной кислоты.

Схема 1

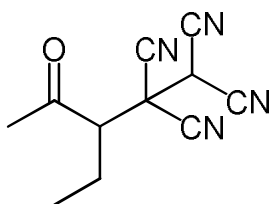


1а: $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=H$; **1б:** $R^1=CH_3$, $R^2=C_2H_5$, $R^3=H$; **1в:** $R^1=CH_3$, $R^2=C_3H_7$, $R^3=H$;
1г: $R^1+R^2=(CH_2)_3$, $R^3=H$; **1д:** $R^1+R^2=(CH_2)_4$, $R^3=H$; **1е:** $R^1+R^2=(CH_2)_5$, $R^3=H$;
1ж: $R^1+R^2=(CH_2)_6$, $R^3=H$; **1з:** $R^1+R^2=(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2$, $R^3=H$;
1и: $R^1+R^2=(CH_2)_2CH(t-Bu)CH_2$, $R^3=H$; **1к:** $R^1+R^2=(CH_2)_4$, $R^3=CH_3$; **1л:** $R^1=R^2=R^3=CH_3$;
1м: $R^1=CH_3$, $R^2=R^3=H$; **1н:** $R^1=Ad$, $R^2=R^3=H$; **1о:** $R^1=C(CH_3)_3$, $R^2=R^3=H$; **1п:** $R^1=Ph$, $R^2=R^3=H$;
1р: $R^1=4-MeO-Ph$, $R^2=R^3=H$; **1с:** $R^1=3,4-(MeO)_2-Ph$, $R^2=R^3=H$; **1т:** $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=H$;
1у: $R^1=4-Me-Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=H$; **1ф:** $R^1=4-MeO-Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=H$

4-Оксо-3-этилпентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил **1б** получен впервые с выходом 87%. Структура соединения **1б** предложена на основании данных ИК, 1H ЯМР спектроскопии (таблица 1). Для ИК спектра ТЦА **1б** характерно присутствие сигналов карбонильной группы при 1708 см^{-1} , полосы при 2253 см^{-1} , которая соответствует несопряженным цианогруппам. В спектре 1H ЯМР присутствует пик СН-кислотного протона, находящегося при γ -цианогруппах, при 5.24 м.д., сигналы атомов водорода при α -углеродном атоме относительно СО-группы и тетрацианоэтильного фрагмента в области 4.68 м.д. Такой сдвиг α -протонов в слабое поле свидетельствует о сильном дезэкранировании этих протонов электроноакцепторными карбонильной и цианогруппой. Также в

спектре ^1H ЯМР имеются сигналы протонов соответствующих алкильным заместителям.

Таблица 1. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии соединения **16**.



^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.	ИК спектр, ν , cm^{-1}
1.15 т (3H, J 7.5, CH_3), 2.08 с (3H, CH_3), 2.47 к (1H, J 7.5, CH_2), 2.69 к (1H, J 7.5, CH_2), 4.68 м (1H, CHCO), 5.24 с (1H, CHCN)	1697 (C=O), 2253 ($\text{C}\equiv\text{N}$)

Из литературных данных известно, что 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы подвержены самопроизвольным превращениям, могут вступать во взаимодействие со многими растворителями (водой, спиртами и др.) и даже с влагой атмосферного воздуха. Поэтому хранить их целесообразнее в закрытом сосуде при температуре минус 8-10°C.

Использование для синтеза ТЦА кетонов различного строения (3-незамещенных, 3-монозамещенных, 3,3-дизамещенных, алициклических, ароматических) позволит проследить на каждом этапе работы зависимость направления взаимодействия ТЦА с водой от его структуры при прочих равных условиях.

2.2. Взаимодействие 3-монозамещенных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов ($\text{R}^3=\text{H}$) с водой в кислой среде

Из ранее опубликованных работ известно, что нагревание 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с 50% серной кислотой приводит к осмолению реакционной массы, индивидуальные соединения из которой выделить не удастся [35]. Лишь в случае 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с выходом 10% авторами был получен 5,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрил. Недостатком данного метода является ограниченность

применения лишь на одном примере ТЦА **1a**, а также низкий выход синтезированного соединения.

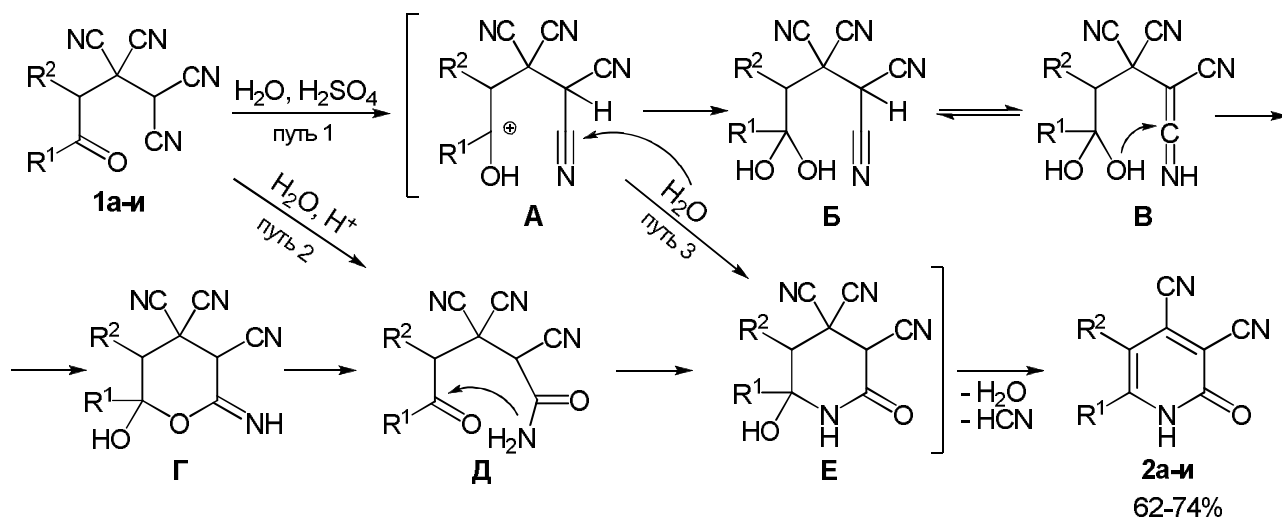
Кроме того, авторами [78] описано, что при взаимодействии тетрацианоэтилированных циклогексанонов с водой в присутствии 90% серной кислоты с выходом 70-74% были получены 2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохиолин-3,4-дикарбонитрилы. В данной работе описаны превращения алициклических тетрацианоалканонов при комнатной температуре в течение 3-4 часов, тогда как ациклические тетрацианоэтилированные кетоны авторами не исследовались. Получение дикарбонитрилов **2** также возможно путем выдерживания ТЦА в растворе аммиака и безводного тетрагидрофурана при минус 10°C в течение 10-12 суток [103]. Однако описанный метод является долговременным и не позволяет получать соединения **2** из алициклических ТЦА.

Наибольшего прогресса при взаимодействии 3-монозамещенных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов ($R^3=H$) с водой в кислой среде удалось достичь при использовании в качестве катализатора пировиноградной кислоты [12, 79, 80]. Однако ее применение делает метод более дорогим, ограниченно применимым и, следовательно, менее препаративным.

С целью создания доступного и дешевого способа получения 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов, применение которого возможно было бы как к алициклическим, так и ациклическим 3-монозамещенным тетрацианоалканонам, был исследован температурный режим, соотношение реагентов, способ выделения соединения **2** из реакционной массы.

При этом найдено, что оптимальными условиями для получения 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов **2a-и** с выходами 66-93% являются взаимодействие тетрацианоалканонов **1a-и** с водой в присутствии 80% раствора серной кислоты в среде 1,4-диоксана при температуре 40-60°C в течение 1,5-2 часов [96-99]. Соединения **2б,г** получены впервые.

Схема 2



а: $R^1=R^2=CH_3$; **б:** $R^1=CH_3$, $R^2=C_2H_5$; **в:** $R^1=CH_3$, $R^2=C_3H_7$; **г:** $R^1+R^2=(CH_2)_3$; **д:** $R^1+R^2=(CH_2)_4$;
е: $R^1+R^2=(CH_2)_5$; **ж:** $R^1+R^2=(CH_2)_6$; **з:** $R^1+R^2=(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2$; **и:** $R^1+R^2=(CH_2)_2CH(t-Bu)CH_2$

Согласно предлагаемой последовательности превращений, в присутствии серной кислоты происходит протонирование карбонильной группы (путь 1), что содействует нуклеофильному присоединению воды к ней. Для цианогрупп дицианометиленового звена характерна нитрил-кетениминная таутомерия [95]. Возможность образования кетениминной формы **В** объясняет повышенную активность терминальных цианогрупп и, как следствие, способствует дальнейшему формированию тетрагидропирана **Г**. Дециклизацией последнего образуется карбоксаимид **Д**, который может формироваться и в результате прямого гидролиза γ -цианогруппы исходного ТЦА **1** (путь 2). Далее в процессе гетероциклизации происходит образование пиперидина **Е**. Схожие процессы перециклизации подобных систем были описаны ранее [51, 46]. Дальнейшая ароматизация, сопровождающаяся процессами дегидратации и дегидроцианирования, приводит к формированию дикарбонитрилов **2a-и**.

Для формирования промежуточного интермедиата **Е** можно предложить альтернативный путь, включающий в себя первоначальное протонирование карбонильной группы и дальнейшее присоединение воды, согласованное с циклизацией азота нитрильной группы на карбокатион (путь 3).

Стоит отметить, что в первоначальных превращениях принимают участие только терминальные цианогруппы, что приводит к формированию

пиридинового цикла. В то же время карбонитрильные группы при четвертичном атоме углерода не принимают участие в циклизации. Такую селективность процесса гетероциклизации можно объяснить повышенной активностью терминальных цианогрупп, связанной с карбонитрил-кетениминой таутомерией (**Б**→**В** на схеме 2).

Строение соединения **2e** доказана методом рентгеноструктурного анализа монокристалла (рисунок 1), а структуры соединений **2a-д,ж-и** подтверждены сопоставлением данных ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии с данными для соединения **2e** (таблица 2). Для ИК спектров дикарбонитрилов **2** характерно присутствие полос поглощения СО-группы в области $1653\text{--}1671\text{ см}^{-1}$ сопряженных цианогрупп при $2211\text{--}2226\text{ см}^{-1}$ и валентные колебания NH-связей – $3214\text{--}3288\text{ см}^{-1}$. В спектрах ^1H ЯМР присутствуют сигналы протонов NH-фрагмента пиридинового цикла при $13.10\text{--}13.58$ м.д. в виде уширенного синглета и алкильных радикалов. Протоны алкильных заместителей, непосредственно связанных с пиридиновым циклом, сдвигаются в область $2.15\text{--}2.78$ м.д. Спектр ^1H ЯМР соединения **2e** представлен на рисунке 2. В масс спектрах соединений **2a-и** присутствуют пики, соответствующие молекулярным ионам с интенсивностью в интервале $16\text{--}100\%$.

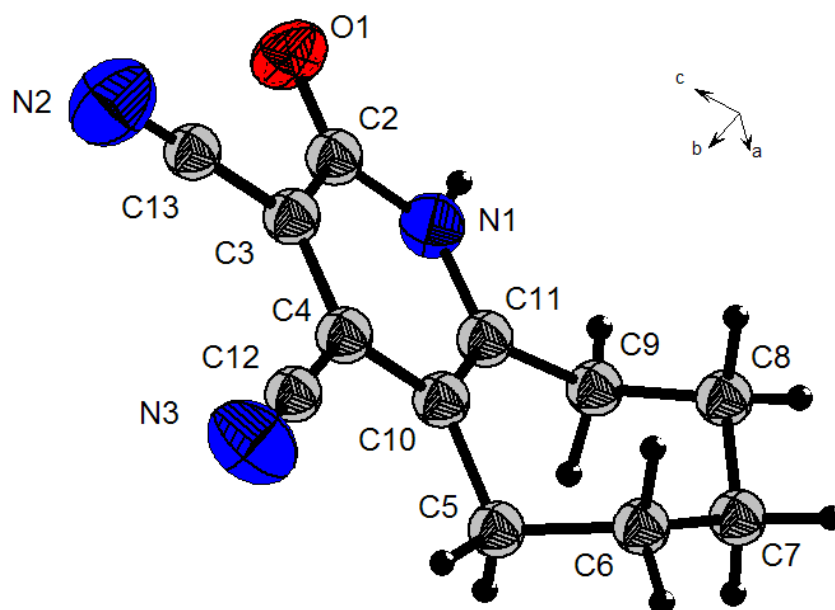
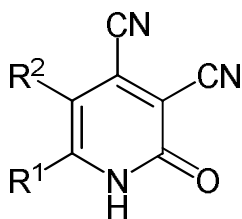
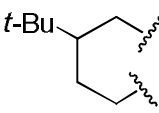


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **2e**.

Таблица 2. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединений **2а-и**.



№	R ¹	R ²	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)
1	2	3	4	5	6
2а	CH ₃	CH ₃	2.15 с (3H, CH ₃), 2.35 с (3H, CH ₃), 13.31 с (1H, NH).	1656 (C=O), 2224 (C≡N), 3242 (NH)	173 (81) [M] ⁺
2б	CH ₃	C ₂ H ₅	1.08 т (3H, <i>J</i> 6.5, CH ₃), 2.61 к (2H, <i>J</i> 6.5, CH ₂), 2.36 с (3H, CH ₃), 13.29 с (1H, NH)	1655 (C=O), 2214 (C≡N), 3288 (NH)	187 (67) [M] ⁺
2в	CH ₃	C ₃ H ₇	0.93 т (3H, <i>J</i> 7.3, CH ₃), 1.50 секстет (2H, <i>J</i> 7.5, CH ₂), 2.38 с (3H, CH ₃), 1.50 т (2H, <i>J</i> 7.5, CH ₂), 13.28 с (1H, NH)	1659 (C=O), 2223 (C≡N), 3271 (NH)	201 (69) [M] ⁺
2г	(CH ₂) ₃		2.11 квинтет (2H, <i>J</i> 7.5, CH ₂), 2.81 т (2H, <i>J</i> 7.5, CH ₂), 2.19 т (2H, <i>J</i> 7.5, CH ₂), 13.58 с (1H, NH)	1667 (C=O), 2220 (C≡N), 3264 (NH)	185 (96) [M] ⁺
2д	(CH ₂) ₄		1.69-1.73 м (4H, 2CH ₂), 2.51-2.58 м (4H, 2CH ₂), 13.20 с (1H, NH)	1657 (C=O), 2211 (C≡N), 3277 (NH)	199 (100) [M] ⁺
2е	(CH ₂) ₅		1.56-1.64 м (4H, CH ₂), 1.74-1.78 м (2H, CH ₂), 2.69-2.73 м (2H, CH ₂), 2.76-2.80 м (2H, CH ₂), 13.31 с (1H, NH)	1668 (C=O), 2223 (C≡N), 3214 (NH)	213 (100) [M] ⁺
2ж	(CH ₂) ₆		1.34-1.42 м (4H, CH ₂), 1.58-1.69 м (4H, CH ₂), 2.74-2.78 м (2H, CH ₂), 2.83-2.87 м (2H, CH ₂), 13.25 с (1H, NH)	1662 (C=O), 2226 (C≡N), 3222 (NH)	227 (100) [M] ⁺
2з			1.03 д (3H, <i>J</i> 6.5, CH ₃), 1.28-1.37 м (1H, CHCH ₃), 1.76-1.83 м (2H, CH ₂), 2.12-2.18 дд (1H, <i>J</i> 10.4, 15.9, CHCH ₂), 2.64-2.67 м (1H, CH ₂), 2.68-2.71 м (2H, CH ₂), 13.15 уш. с (1H, NH)	1653 (C=O), 2212 (C≡N), 3216 (NH)	213 (22) [M] ⁺

1	2	3	4	5	6
2и			0.92 с (9H, <i>t</i> -Bu), 1.23-1.27 м (1H, CH ₂), 1.37-1.41 м (1H, CH ₂), 1.93-1.97 м (1H, <i>t</i> -BuCH), 2.26-2.32 дд (1H, <i>J</i> 12.1, 15.5, CH ₂), 2.60-2.69 м (2H, CH ₂), 2.72-2.78 м (1H, CH ₂), 13.10 уш. с (1H, NH)	1671 (C=O), 2215 (C≡N), 3253 (NH)	255 (16) [M] ⁺

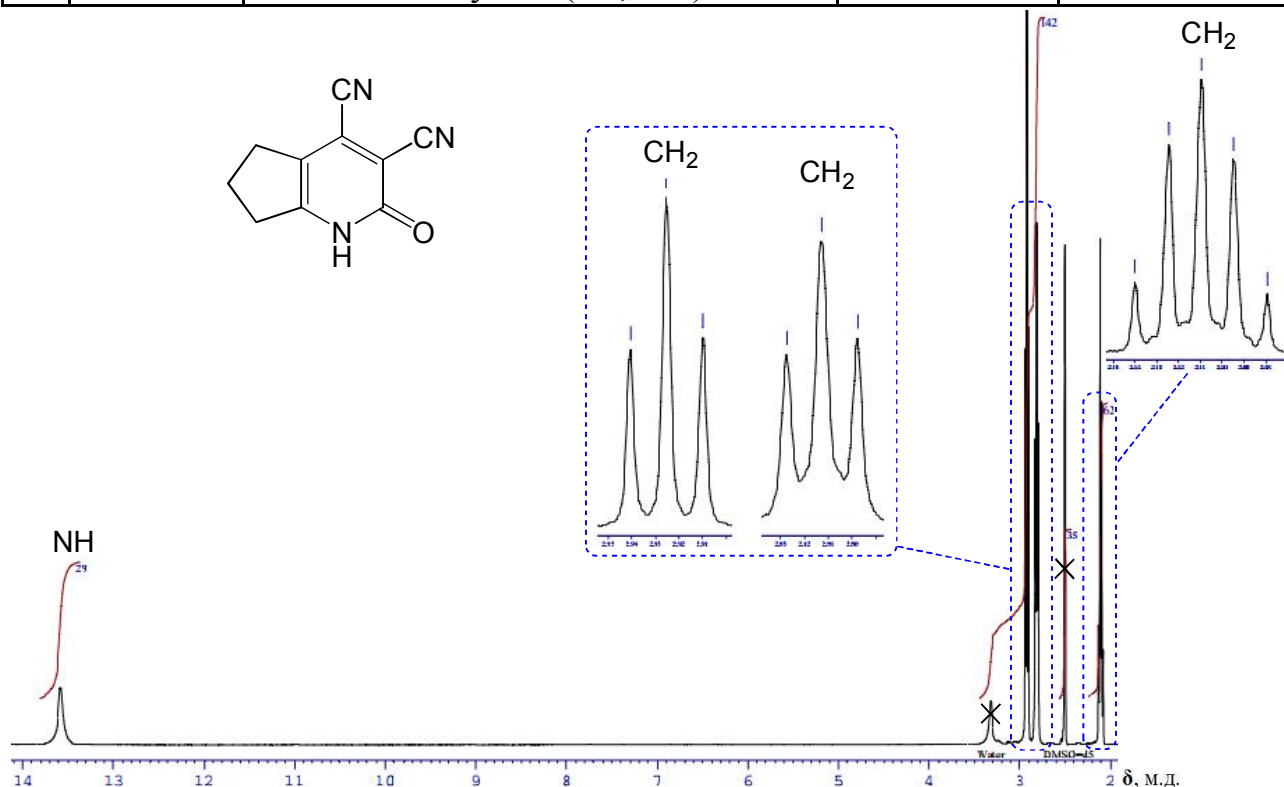
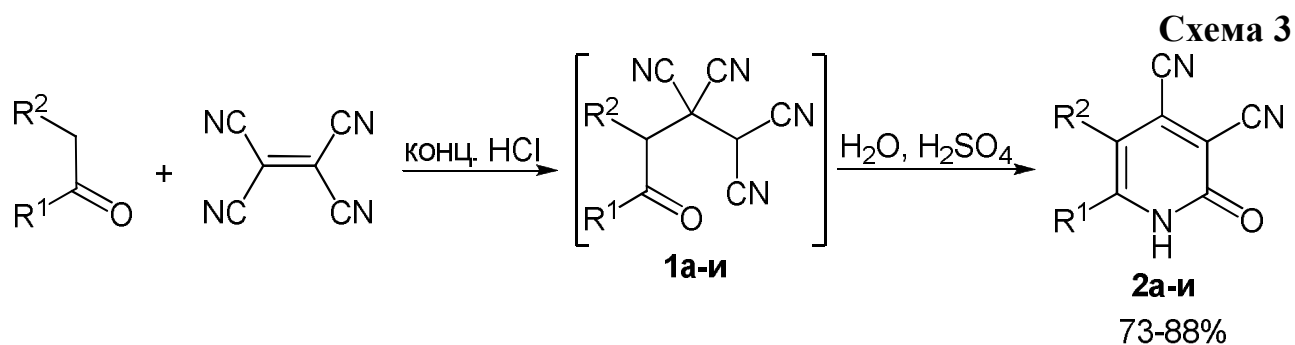


Рисунок 2. Фрагмент спектра ¹H ЯМР соединения **2г** (DMSO-*d*₆, 500.13 МГц).

Учитывая некоторую растворимость дикарбонитрилов **2а-ж** в воде, выделение проводили путем выливания реакционной массы в охлажденный насыщенный раствор хлорида натрия, что способствовало более быстрому формированию кристаллического осадка и позволило несколько повысить выходы продукта реакции.

Кроме того разработанный нами способ синтеза 2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3,4-дикарбонитрилов **2а-ж** можно осуществлять одnoreакторно – без выделения ТЦА на стадии их получения, что позволит сократить число синтетических операций, повысить выходы и экологичность метода [100].



Использование 1,4-диоксана в описанном взаимодействии объясняется тем, что он растворяет исходные тетрацианоэтилен и 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы и обладает химической инертностью к ним, а также не образует границы раздела фаз «жидкость-жидкость» с 80% водным раствором серной кислоты.

Использование в данном взаимодействии других кислот не дало удовлетворительных результатов. Например, галогеноводородные кислоты в каталитических количествах не приводят к образованию соединений **2**, а при увеличении концентрации, как известно, наблюдается формирование 2-галоген-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов [67-69]. Применение уксусной кислоты сильно замедляет процесс и лишь через 48-72 часа наблюдается образование дикарбонитрилов **2** в следовых количествах, причем увеличение температуры или концентрации кислоты приводит к значительному осмолению реакционной массы и снижению выхода конечного соединения. Это, по-видимому, связано с тем, что уксусная кислота (pK_a 4.8) гораздо слабее серной кислоты (pK_a^1 -2.8).

Все попытки катализировать данное взаимодействие азотной или фосфорной кислотой (смена растворителя, варьирование концентрации кислоты) приводило лишь к образованию смолообразной массы, из которой не удалось выделить индивидуальные соединения. Это, вероятно, связано с протеканием побочных процессов, приводящих к разложению тетрацианоалканонов.

Синтез дикарбонитрилов **2a-i** при более высоких, чем 60°C, температурах приводит к снижению выходов, в связи с частичным осмолением

реакционной массы, а также за счет дальнейшего гидролиза цианогрупп соединений **2**.

Стоит отметить, что соединения **2** обладают флуоресцентными свойствами, более подробное описание которых приведено в п. 2.9.

Таким образом, исследовано взаимодействие алифатических 3-монозамещенных ($R^3=H$) 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1a-и** по отношению к воде в присутствии кислот и показано, что данное взаимодействие приводит к 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилам **2a-и**. Подобраны оптимальные условия для химически и коммерчески более доступного способа получения соединений **2**, позволяющего расширить его применимость, повысить выходы и сократить время процесса по сравнению с методами, описанными в работах [12, 78-80]. Найдено, что соединения **2** обладают флуоресцентными свойствами, более подробное описание которых приведено в п. 2.9.

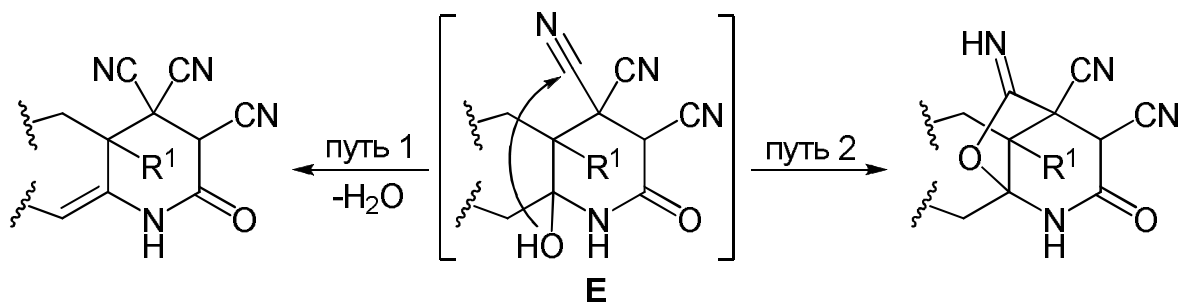
2.3. Взаимодействие 3,3-дизамещенных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов ($R^2, R^3 \neq H$) с водой в кислой среде

При образовании дикарбонитрилов **2** (схема 2) предполагается промежуточное формирование пиперидинового цикла **Е**, который при элиминировании воды и циановодорода образует соединения **2**.

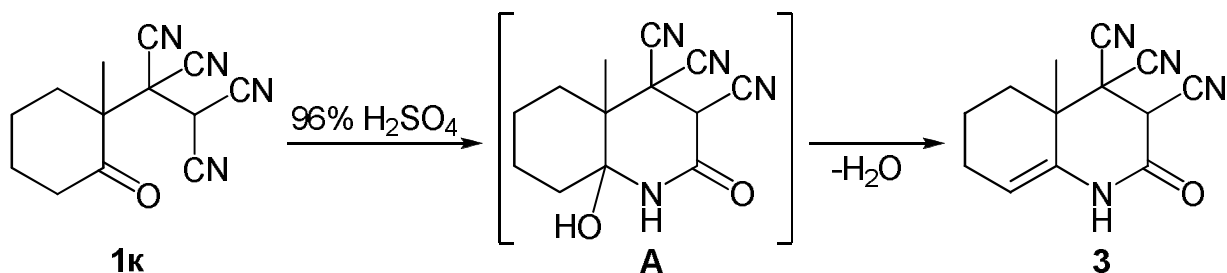
В случае 3,3-дизамещенных тетрацианоалканов ($R^2, R^3 \neq H$) дегидратация по предложенному на схеме 2 пути невозможна. Следовательно, могут быть реализованы иные дальнейшие превращения (схема 4):

- 1) стабилизация интермедиата **Е** за счет элиминирования воды в сторону алкильного заместителя (путь 1);
- 2) внутримолекулярное взаимодействие гидрокси- и цианогрупп пиперидина **Е** (путь 2).

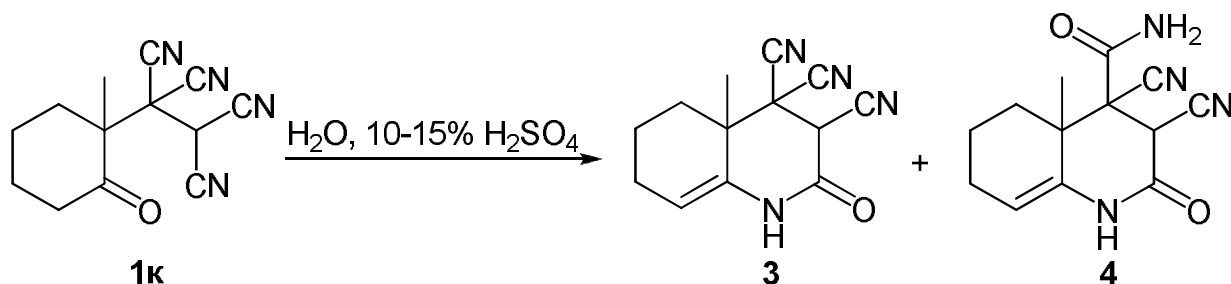
Первое направление может протекать при использовании в процессе взаимодействия 3,3-дизамещенных ТЦА с водой в присутствии концентрированных сильных кислот.



Например, такое превращение осуществляется в случае взаимодействия 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1к** с водой в условиях 90% серной кислоты с образованием 4а-метил-2-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидрохинолин-3,4,4-трикарбонитрила **3** с выходом 64% (схема 5) [78]. Использование 96% серной кислоты в 1,4-диоксане увеличивает выход соединения **3** до 73% [99], по сравнению с данными авторов [78].



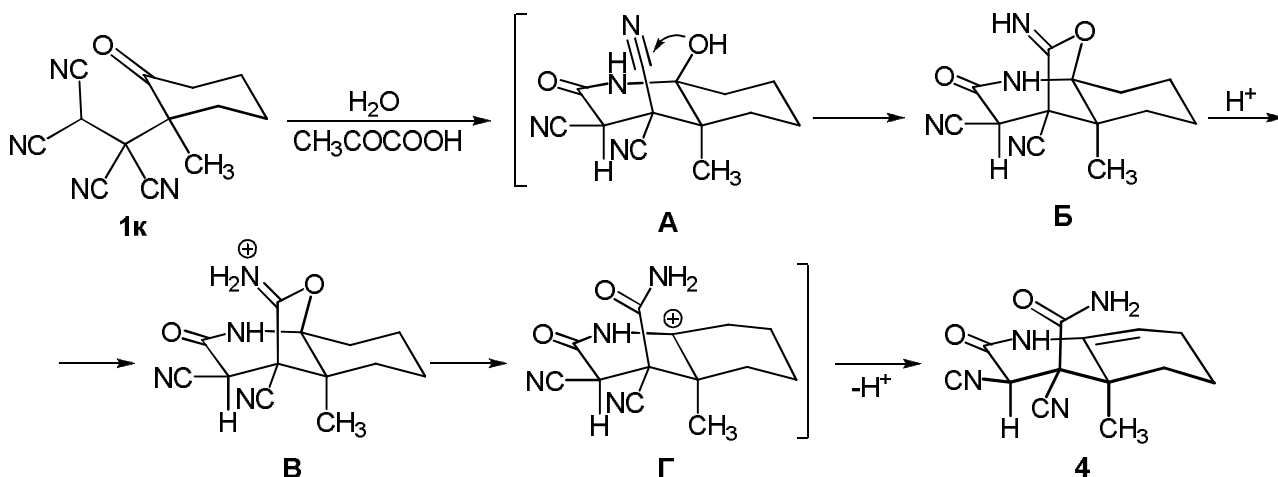
При попытке направить процесс по альтернативному пути снижением концентрации серной кислоты наблюдалось осмоление реакционной массы, из которой удалось выделить два соединения: с выходом 16% образуется 4а-метил-2-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидрохинолин-3,4,4-трикарбонитрил **3** и с выходом 7% – 4а-метил-3,4-дициано-2-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидрохинолин-4-карбоксамид **4**.



Повысить выход соединения **4** удалось в случае катализа описанного взаимодействия пировиноградной кислотой. Так при взаимодействии 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1к** с водой в условиях катализа пировиноградной кислотой при температуре 40-50°C в течение 7-8 ч с выходом 71% образуется 4а-метил-3,4-дициано-2-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидрохиолин-4-карбоксамида **4** [99].

В данном случае происходит альтернативный процесс внутримолекулярного взаимодействия сближенных аксиальных гидроксид- и цианогрупп с образованием оксаазабицикла **Б** (схема 7), который в дальнейшем дециклизуется с образованием конечного карбоксамида **4**.

Схема 7



В случае образования соединений **3** и **4** не наблюдается элиминирование синильной кислоты, так как образование получающегося в итоге дигидропиридина энергетически не выгодно.

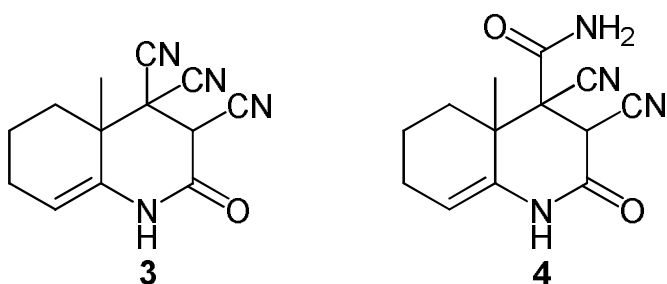
Структура соединений **3** и **4** доказана комплексом физических методов, таких как ИК, ^1H ЯМР спектроскопия и масс спектрометрия (таблица 3). Для доказательства пространственного строения соединения **4** было проведено исследование методом двумерной спектроскопии NOESY (рисунок 6, 7).

В ИК спектре трикарбонитрила **3** присутствует полоса поглощения карбонильной группы при 1661 см^{-1} , цианогрупп при 2251 см^{-1} и валентные колебания NH-связи – 3179 см^{-1} . В спектре ^1H ЯМР присутствует сигнал протона NH-фрагмента пиридинового кольца в виде уширенного синглета при

10.88 м.д., протон при карбонитрильной группе в области 5.92 м.д. и протоны алифатического цикла. Спектр ^1H ЯМР соединения **3** представлен на рисунке 3.

В ИК спектре карбоксиамида **4** также присутствуют полосы поглощения карбонильной группы при 1666 см^{-1} , несопряженных цианогрупп при 2258 см^{-1} и валентные колебания NH-связей – 3171 см^{-1} . Особенностью спектра ^1H ЯМР соединения **4** является сигналы протонов карбоксамидной группы в виде синглетов при 8.06 и 8.12 м.д. Кроме того, присутствуют сигналы протонов NH-фрагмента пиридинового кольца при 9.91 м.д., протона при карбонитрильной группе в области 5.15 м.д. и протонов алифатического цикла. Спектр ^1H ЯМР соединения **4** представлен на рисунке 4. В масс спектрах соединений **3** и **4** присутствует молекулярный ион с интенсивностью 11 и 44% соответственно.

Таблица 3. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединений **3** и **4**.



№	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см^{-1}	Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)
3	1.37 с (3H, CH_3), 1.67-1.74 м (1H, CH_2), 1.79-1.84 м (2H, CH_2), 1.94-1.97 м (1H, CH_2), 2.08-2.14 м (2H, CH_2), 5.44 дд (1H, <i>J</i> 2.9, 5.0, $\text{C}=\text{CH}$), 5.92 с (1H, CHCN), 10.88 с (1H, NH)	1661 ($\text{C}=\text{O}$), 2251 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3195 уш. (NH)	240 (11) $[\text{M}]^+$
4	1.39 с (3H, CH_3), 1.65-1.80 м (4H, 2CH_2), 1.85-1.95 м (1H, CH_2), 2.00-2.10 м (1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 5.02-5.05 м (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 5.15 с (1H, CH), 8.06 с (1H, CONH_2), 8.12 с (1H, CONH_2), 9.91 с (1H, NH).	1666 ($\text{C}=\text{O}$), 2258 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3171 уш. (NH)	258 (44) $[\text{M}]^+$

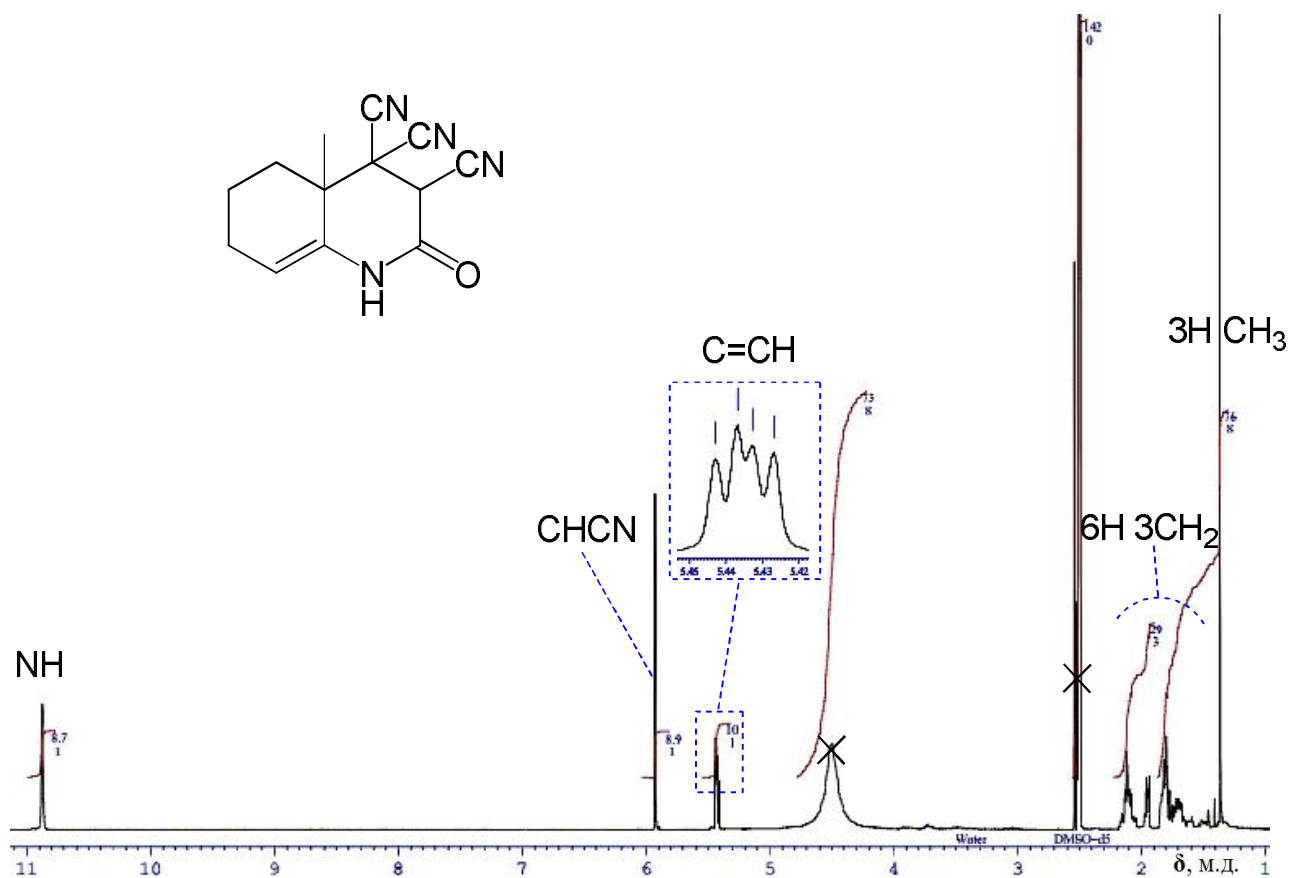


Рисунок 3. Фрагмент спектра ¹H ЯМР соединения 3 (DMSO-*d*₆, 500.13 МГц).

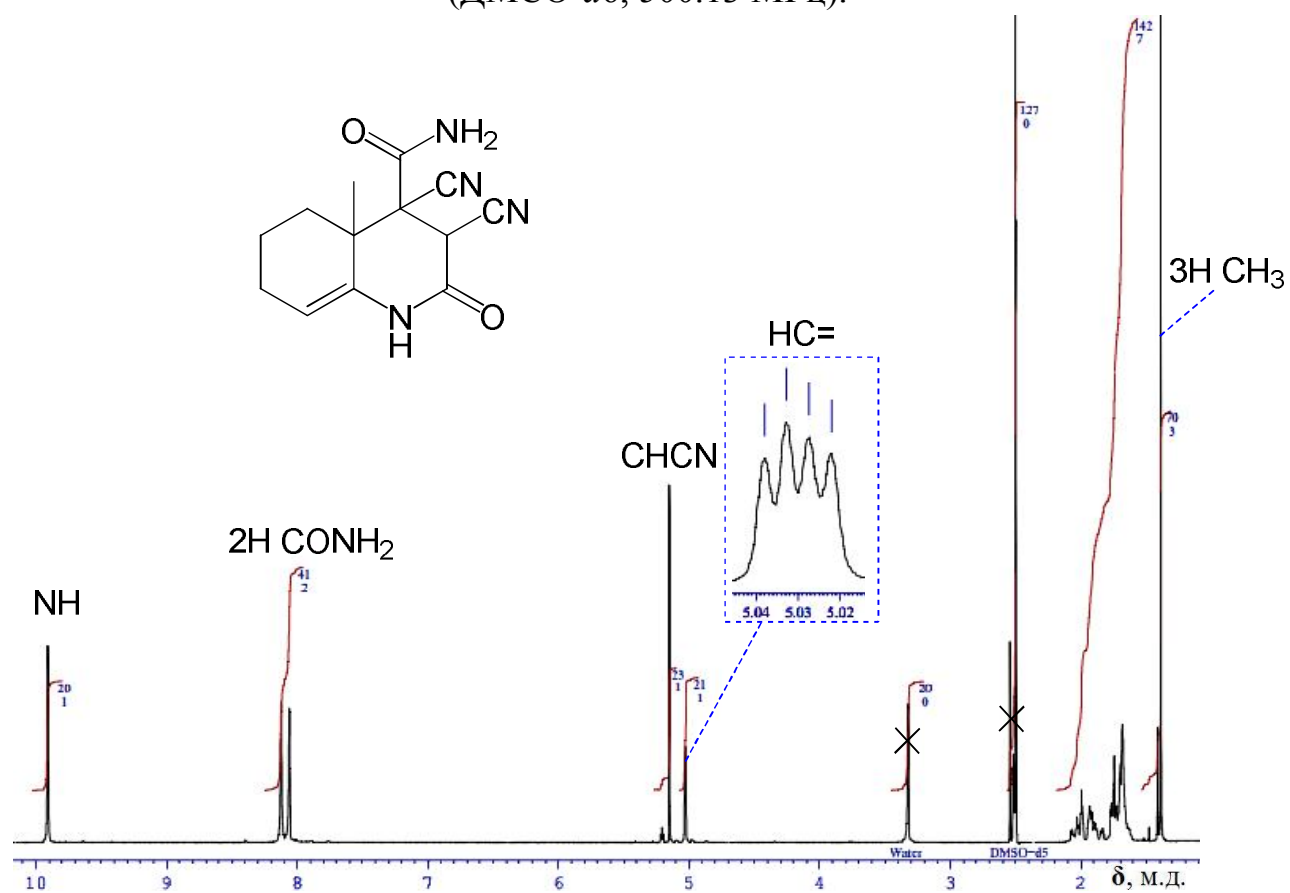


Рисунок 4. Фрагмент спектра ¹H ЯМР соединения 4 (DMSO-*d*₆, 500.13 МГц).

В связи с тем, что данные ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии однозначно не показывают положение карбоксамидной группы в пиперидиновом кольце соединения **4**, а также взаимное расположение функциональных групп молекулы (рисунок 5), было проведено исследование методом двумерной ЯМР спектроскопии NOESY.

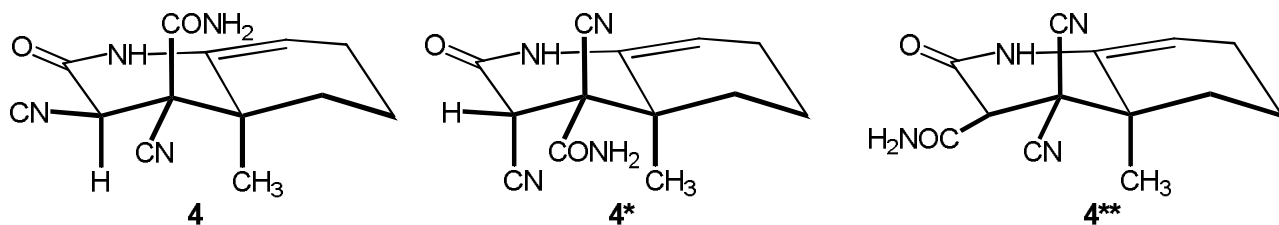


Рисунок 5. Возможные изомеры соединения **4**.

Наиболее информативными на спектре NOESY являются корреляционные сигналы протонов метильного заместителя (1.39 м.д.) и протона пиперидинового кольца при карбонитрильной группе (5.15 м.д.), свидетельствующие о сближенном (цис-диаксиальном) расположении их в пространстве (рисунок 6, 7). В тоже время, протоны метильной группы (1.39 м.д.) не дают корреляционных сигналов с протонами карбоксамидной группы (8.06 м.д., 8.12 м.д.), на основании чего можно утверждать, что они находятся в транс-положении относительно друг друга (соединение **4**, рисунок 5).

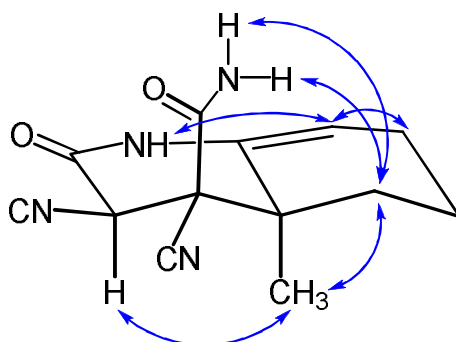


Рисунок 6. Наблюдаемые корреляционные сигналы NOESY $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ спектра соединения **4**.

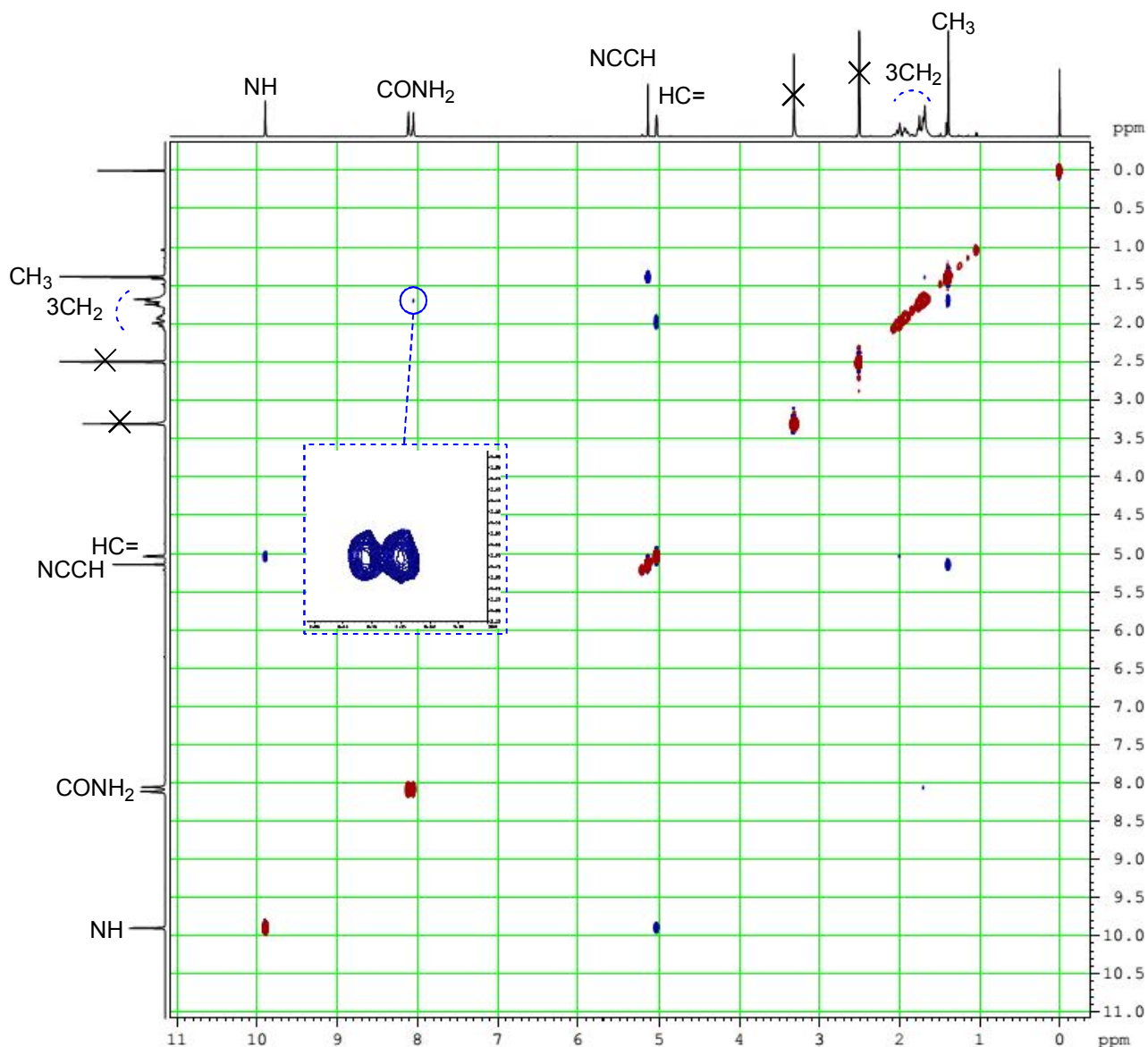


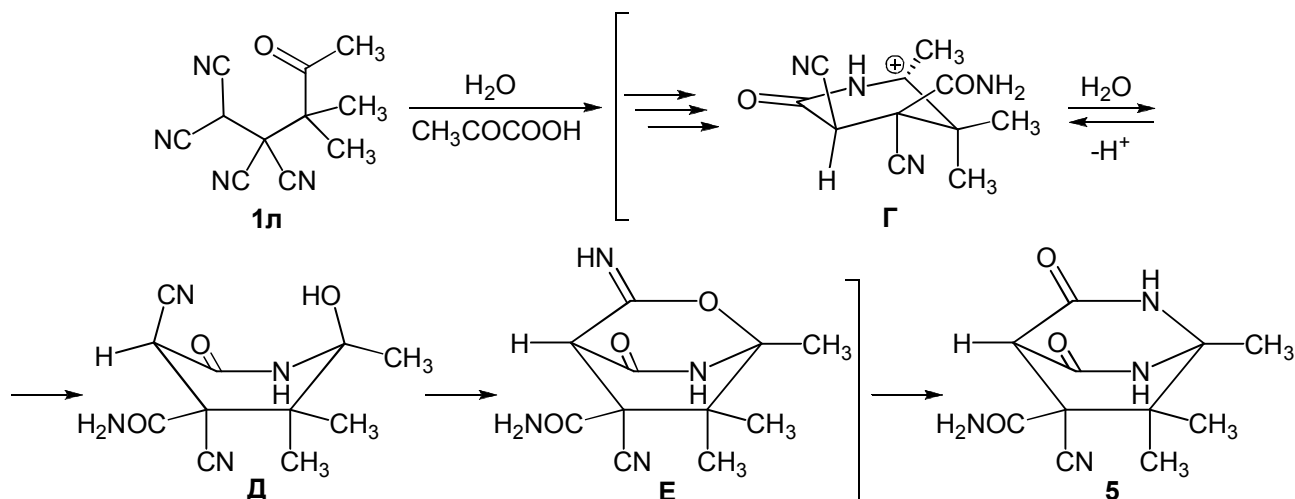
Рисунок 7. NOESY $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ спектр соединения **4** (DMCO- d_6 , 500.13 МГц).

Наличие слабых сигналов протонов карбоксамидной группы (8.06 м.д., 8.12 м.д.) на протон α -метиленового звена циклогексенового кольца (1.70 м.д.) говорит о том, что карбоксамидная группа находится в 4-ом положении пиперидина (рисунок 6, 7). Следовательно, образование альтернативной структуры с карбоксамидом в 3-ем положении не происходит (соединение **4****, рисунок 5).

Полученные результаты однозначно свидетельствуют в пользу структуры **4** на рисунке 5, что согласуется с последовательностью превращений, предложенной на схеме 7.

Похожие результаты были получены при взаимодействии 3,3-диметил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1л** с водой в присутствии пировиноградной кислоты. В данном случае процесс не останавливается на образовании карбоамида **4**, а происходят дальнейшие превращения, в результате которых с выходом 56% образуется 1,7,7-триметил-3,5-диоксо-8-циано-2,6-диазацикло[2.2.2]октан-8-карбоамид **5**.

Схема 8



По-видимому, в данных условиях происходит дальнейшее присоединение воды к карбокатиону **Г** с образованием интермедиата **Д**. Затем, внутримолекулярное 1,4-взаимодействие гидроксигруппы и цианогруппы приводит к формированию оксаазабицикла **Е**, перегруппировка которого завершает образование диазацикла **5**.

Строение соединения **5** предложено на основании данных ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии (таблица 4). ИК спектр характеризуется наличием полос поглощения карбонильной группы при 1664 см^{-1} , несопряженной цианогруппы при 2253 см^{-1} и валентных колебаний NH-связей – $3171\text{--}3287\text{ см}^{-1}$. В спектре ^1H ЯМР присутствуют сигналы протонов NH-фрагментов пиридинового и пиррольного колец при 9.47 и 9.15 м.д. соответственно, карбоамидной группы в виде двух синглетов при 7.83 и 7.71 м.д., протона при карбонитрильной группе в области 4.55 м.д. и протонов алкильных заместителей. Спектр ^1H ЯМР соединения **5** представлен на

рисунке 8. В масс спектре соединения **5** присутствует молекулярный ион с интенсивностью 13%.

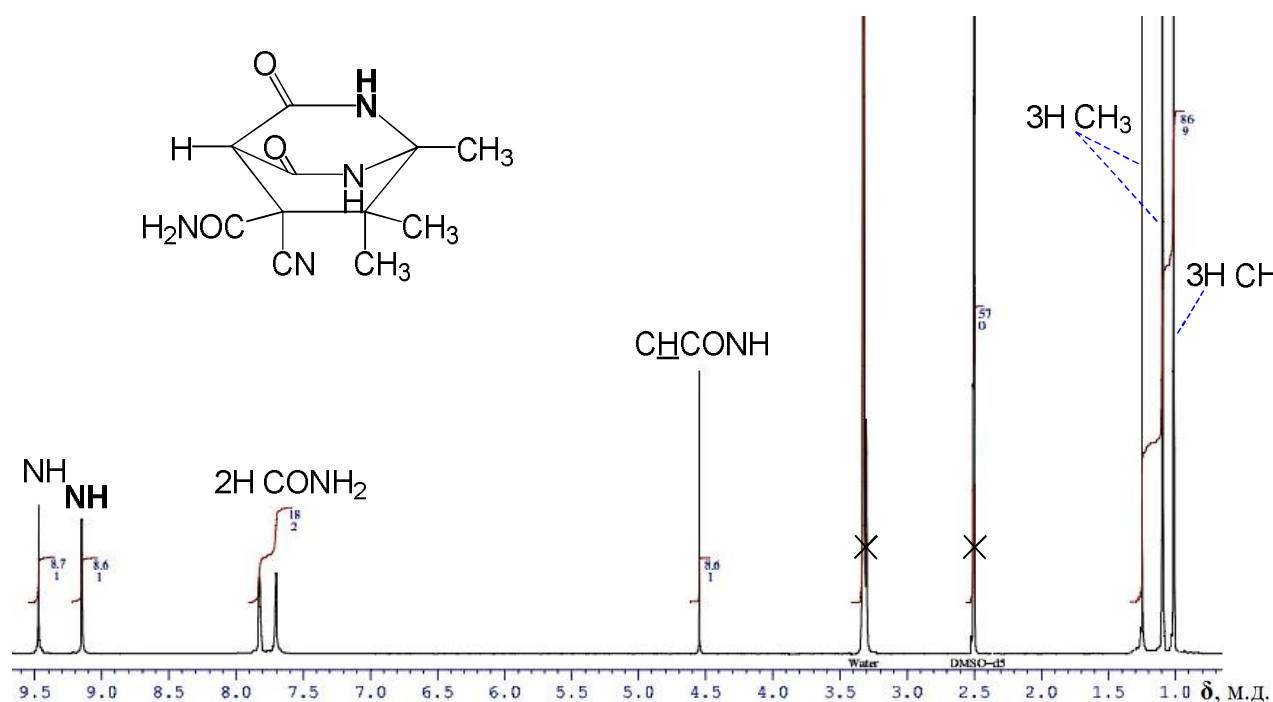
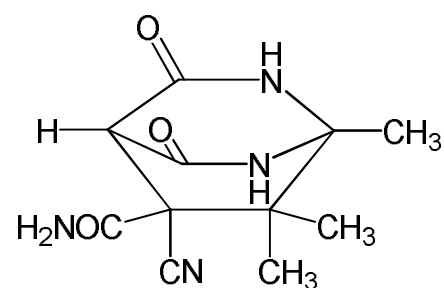


Рисунок 8. Фрагмент спектра ^1H ЯМР соединения **5** (ДМСО- d_6 , 500.13 МГц).

Таблица 4. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединения **5**.

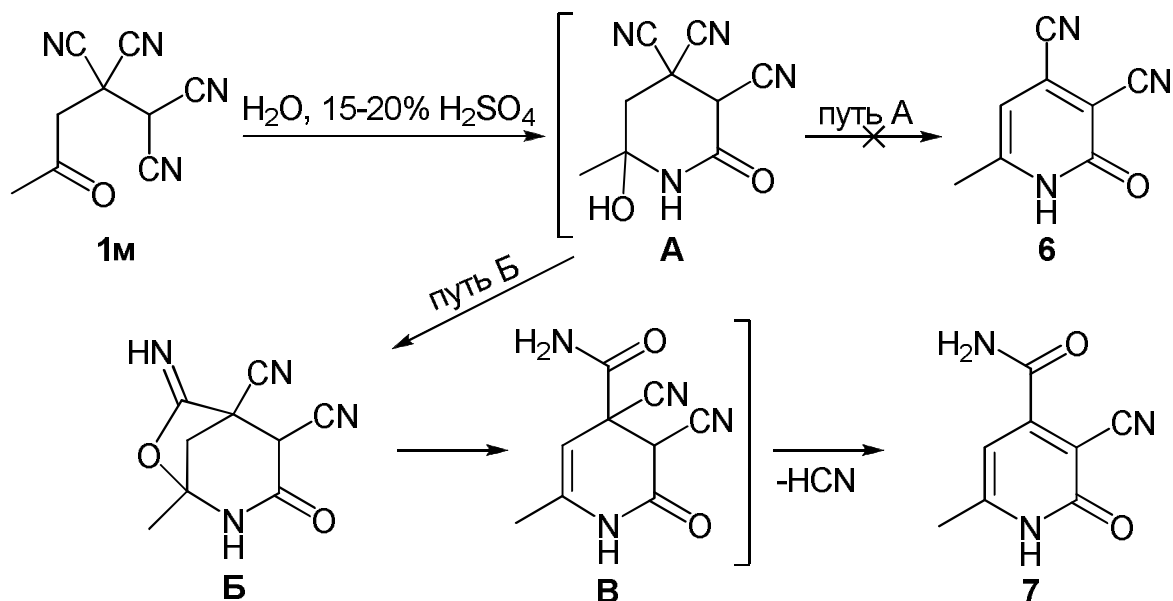


№	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.; J , Гц	ИК спектр, ν , см^{-1}	Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)
5	1.02 с (3H, CH_3), 1.10 с (3H, CH_3), 1.25 с (3H, CH_3), 4.55 с (1H, CHCN), 7.71 с (1H, CONH_2), 7.83 с (1H, CONH_2), 9.15 с (1H, NH), 9.47с (1H, NH).	1664 ($\text{C}=\text{O}$), 2253 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3171-3287 уш. (NH)	250 (13) $[\text{M}]^+$

В ходе исследования взаимодействия 3,3-дизамещенных (R^2 , $R^3 \neq H$) 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1к,л** с водой в кислой среде, была выявлена зависимость направления протекающих процессов от используемой кислоты. Показано, что конечным соединением является трикарбонитрил **3** в случае катализа процесса серной кислотой, а карбоксамида **4** и диазабицикл **5** – пировиноградной кислотой. Подобраны оптимальные условия для синтеза трикарбонитрила **3**, карбоксамида **4** и диазабицикла **5**.

2.4. Взаимодействие тетрацианоэтилированных ацетона, пинаколиина и метиладамантилкетона (R^2 , $R^3=H$) с водой в кислой среде

Из литературных данных известно, что тетрацианоэтилированный ацетон **1м** при взаимодействии с водой в среде пировиноградной кислоты образует 6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрил **6** (схема 9) [79, 80]. С целью разработки химически и коммерчески более доступного способа получения дикарбонитрила **6** по пути А (схема 9) был исследован данный процесс в условиях катализа серной кислотой. Обнаружено, что серная кислота высокой (50-90%) концентрации приводит к осмолению реакционной массы, из которой индивидуальные соединения выделить не удастся. При снижении концентрации кислоты до 35-40% с выходом 28% удалось выделить ранее неизвестный 6-метил-2-оксо-3-циано-1,2-дигидропиридин-4-карбоксамида **7**. При дальнейшем изучении влияния концентрации серной кислоты на ход процесса и подбором условий реакции удалось повысить выход соединения **7**. Найдено, что при кипячении 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1м** в среде 10-15% серной кислоты и 1,4-диоксана в соотношении 2:1 с выходом 63% образуется 6-метил-2-оксо-3-циано-1,2-дигидропиридин-4-карбоксамида **7** (путь Б на схеме 9) [99, 101]. Выбор 10-15% серной кислоты для получения карбоксамида **7** обусловлен тем, что более концентрированная кислота легче катализирует процесс дегидратации, вследствие чего снижается выход конечного соединения.



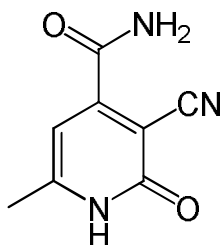
Предложенную на схеме последовательность превращений можно объяснить отсутствием заместителей в положении 5 интермедиата **A** ($\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$), вследствие чего уменьшаются стерические препятствия для реализации внутримолекулярного 1,3-взаимодействия. Поэтому, наряду с дегидроцианированием и дегидратацией, возможно протекание конкурирующего процесса внутримолекулярной циклизации гидроксигруппы и γ -цианогруппы пиперидинового цикла до оксаазабицикла **B**. После формирования интермедиата **B** происходит его дециклизация до карбоксамида **B'** и последующая ароматизация за счет элиминирования циановодорода.

Структура соединения **7** доказана методами ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, НМВС спектроскопии и масс-спектрометрии (таблица 5).

В ИК-спектре соединения **7** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ -групп при 1685 и 1696 cm^{-1} , сопряженной цианогруппы при 2231 cm^{-1} и валентные колебания NH -связей – 3100-3400 cm^{-1} . В спектре ^1H ЯМР проявляется сигнал трех протонов метильной группы при 2.25 м.д., одного протона пиридинового цикла при 6.33 м.д., двух протонов карбоксамидной группы при 7.92 и 8.18 м.д. и уширенный синглет протона NH -фрагмента пиридинового цикла при 13.21 м.д. На спектре ^{13}C ЯМР соединения **7** имеются

все соответствующие структуре сигналы атомов углерода (таблица 6). В масс спектре присутствует сигнал молекулярного иона 100% интенсивности.

Таблица 5. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединения 7.



№	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см^{-1}	Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)
7	2.29 с (3H, CH ₃), 6.29 с (1H, CH), 7.92 с (1H, CONH ₂), 8.18 с (1H, CONH ₂), 12.64 с (1H, NH).	1696 (C=O), 2231 (C≡N), 3181 (NH)	177 (100) [M] ⁺

Таблица 6. Результаты спектра ^{13}C ЯМР (ДМСО-*d*6, 125.67 МГц) соединения 7.

	Атом	δ , м.д.	Атом	δ , м.д.
	C1	19.22	C5	96.64
	C2	153.71	C6	161.05
	C3	103.57	C7	165.93
	C4	155.40	C8	115.21

На основании полученных данных невозможно утверждать в 3-ем или 4-ом положении пиридинового цикла расположена карбоксамидная группа. Для уточнения дополнительно было проведено исследование методом двумерной протон-углеродной спектроскопии ЯМР (НМВС) (рисунок 9, 10).

Наиболее информативными в НМВС-спектре (отмеченные области на рисунке 9) являются два сигнала, подтверждающие расположение карбоксамидной группы в пиридиновом кольце:

1) корреляционный пик протона пиридинового кольца (6.33 м.д.) с углеродом карбоксамидной группы C7 (165.93), которого не могло быть в случае нахождения карбоксамидной группы в β -положении;

2) корреляционный сигнал протона карбоксамидной группы (7.92 м.д.) с γ -углеродом пиридинового цикла (155.40 м.д.), тогда как этот протон не дает корреляционный сигнал с β -углеродом C5 (96.64 м.д.).

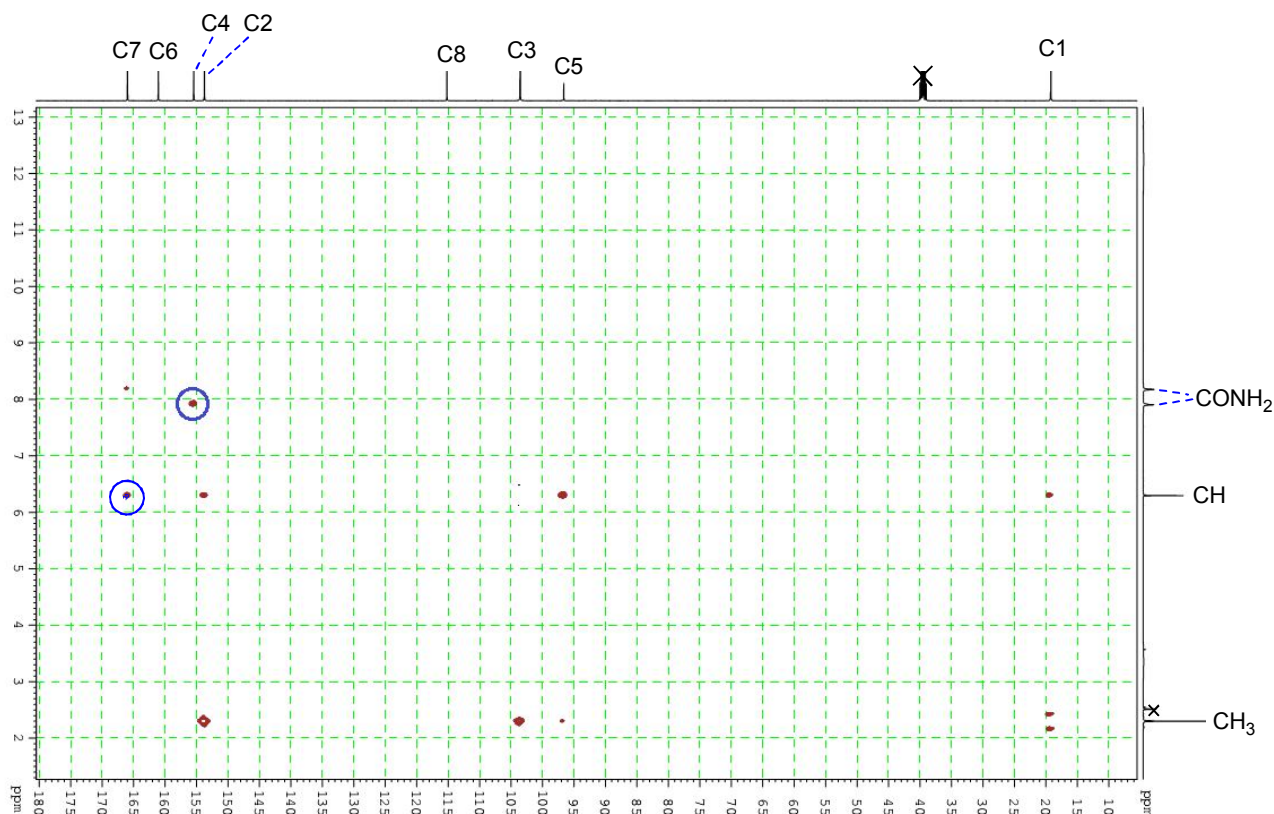


Рисунок 9. Спектр НМВС { ^1H – ^{13}C } соединения **7** (DMSO- d_6 , 500.13 МГц).

Полученные данные подтверждают строение соединения **7**, которое согласуется с последовательностью превращений, представленных на схеме 9. Кроме того, в спектре НМВС присутствуют корреляционные пики протонов метильного заместителя на углерод C3, а также протона при углероде C3 на углероды пиридинового цикла C2, C5, углерод алкильного заместителя C1 и на углерод карбоксамидной группы C7, представленные на рисунке 10.

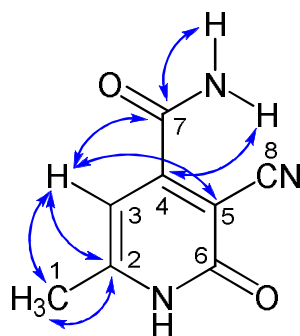
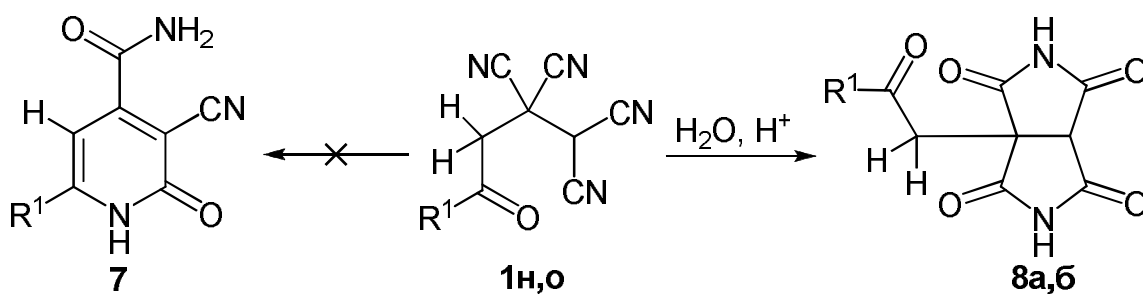


Рисунок 10. Наблюдаемые корреляционные сигналы спектра
HMBC {1H–13C} соединения **7**.

Ключевым фактором для образования карбоксамида **7** является отсутствие заместителей в 3-ем положении ($R^2=R^3=H$) 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, вследствие чего уменьшаются стерические препятствия для реализации внутримолекулярного 1,3-взаимодействия гидроксигруппы и цианогруппы интермедиата **A** (схема 9). В связи с чем, использование в описанном взаимодействии других тетрацианоалканонов, имеющих в своей структуре метиленовое звено, также предполагает образование карбоксамидов **7**. Однако литературные данные и проведенные исследования показали, что тетрацианоэтилированные метиладамантилкетон **1н** и пинаколин **1о** в этих условиях с выходом 73-77% превращаются в пирроло[3,4-*c*]пиррол-1,3,4,6-тетраоны **8а,б** (схема 10) [102, 103].

Схема 10

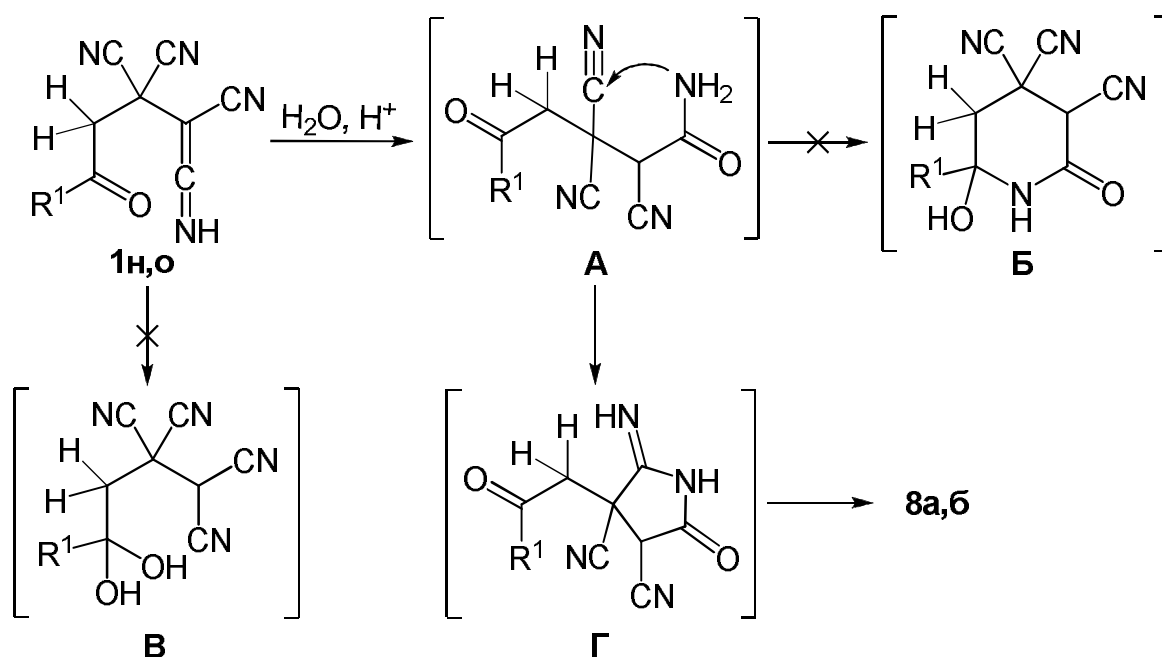


1н,8а: $R^1=Ad$, **1о,8б:** $R^1=t-Bu$

Увеличение выхода соединения **8б** с 69% [103] до 77% удалось достичь в результате увеличения концентрации серной кислоты и, следовательно, снижения времени синтеза.

Вероятно, на образование производных **8** основное влияние оказывает заместитель R^1 при карбонильной группе 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1** (схема 11). По-видимому, объемный заместитель R^1 создает стерическое препятствие и затрудняет нуклеофильное присоединение воды по карбонильной группе, вследствие чего, образование пирроло[3,4-с]пирролов **8** начинается с гидролиза одной из терминальных цианогрупп, активированных нитрил-кетениминной таутомерией, с образованием интермедиата **A**, а не по карбонильной с образованием диола **B**. Дальнейшая стабилизация карбоксамида **A** может проходить путем циклизации в пиперидин **Б**, однако, данный процесс не протекает, предположительно, из-за наличия в структуре стерически объемного заместителя R^1 .

Схема 11

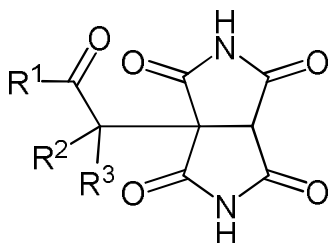


Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что наиболее выгодной возможностью стабилизации интермедиата **A** является образование пирроло[3,4-с]пирролов **8**.

Варьирование концентрации и природы кислоты не оказывает влияния на направление процесса. Максимальный выход пирролопирролов **8** был достигнут в условиях катализа данного взаимодействия 98%-ой серной кислотой в среде 1,4-диоксана.

Структура соединений **8a,б** доказана физическими методами анализа, такими как ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии (таблица 7).

Таблица 7. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединения **8a,б**.



№	R ¹	R ²	R ³	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)
8a	Ad	H	H	1.61-1.73 м (12H, 6CH ₂), 1.95-2.00 м (3H, 3CH), 3.34 с (2H, CH ₂), 3.67 с (1H, CH), 11.76 с (2H, NH)	1702-1751 (C=O), 3187, 3250 (NH)	344 (1) [M] ⁺
8б	<i>t</i> -Bu	H	H	1.07 с (9H, <i>t</i> -Bu), 3.50 с (2H, CH ₂), 3.72 с (1H, CH), 11.75 с (2H, 2NH)	1704-1763 (C=O), 3194-3241 (NH)	266 (7) [M] ⁺

Отличительной особенностью ИК спектров пирролопирролов **8a,б** является отсутствие полос поглощения цианогрупп и наличие нескольких сигналов в области 1702-1763 см⁻¹, характерных для СО-групп, а также в области 3187-3250 см⁻¹ – характерных для валентных колебаний NH-связей. В спектрах ^1H ЯМР в слабом поле – при 11.79-12.03 м.д. присутствуют пики двух имидных протонов. Кроме этих сигналов, спектры ^1H ЯМР напоминают спектры исходных ТЦА. СН-протон, находящийся при пирроло[3,4-с]пиррольном фрагменте проявляется в виде синглета при 3.67-3.72 м.д., а сигналы протонов при углероде, находящемся при α -углеродном атоме к карбонильной группе, сдвигаются в область 3.34-3.50 м.д. Сигналы протонов алкильных заместителей также присутствуют в спектрах ^1H ЯМР. В масс спектрах присутствует сигнал молекулярного иона интенсивностью 1-7%.

Таким образом, в данном разделе продемонстрировано влияние заместителя R¹ исходного α -незамещенного 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрила на направление взаимодействия с водой в условиях кислого

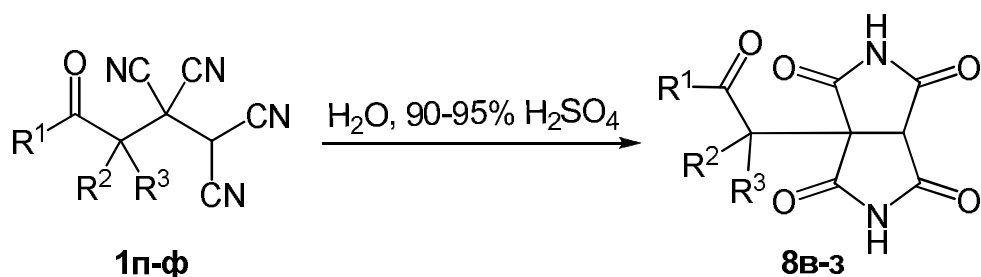
катализа. Так, 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил **1м** ($R^2, R^3=H$) в среде 10-15%-ой серной кислоты, в результате уменьшения стерических затруднений для реализации внутримолекулярного 1,3-взаимодействия гидроксигруппы и цианогруппы интермедиата **A** (схема 9), превращается в карбоксамид **7**. Тетрацианоэтилированные метиладамантилкетон **1н** и пинаколин **1о** ($R^2, R^3=H$), ввиду наличия объемного заместителя R^1 , создающего стерическое затруднение для нуклеофильного присоединения воды по карбонильной группе, образуют в этих условиях пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6-тетраоны **8а,б**.

2.5. Взаимодействие арилзамещенных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой в кислой среде

В пункте 2.4 показано, что наличие в структуре тетрацианоалканонов стерически объемных заместителей, затрудняющих нуклеофильное присоединение по карбонильной группе, приводит к альтернативному пути протекания процесса – гидролизу всех цианогрупп с формированием аннелированных пиррольных колец. В то же время известно, что жирноароматические тетрацианоалканоны, имеющие в ароматическом кольце электронодонорные заместители, при взаимодействии с концентрированной соляной кислотой также образуют пирроло[3,4-с]пирролтетраоны **8** [69, 71], в состав которых не входит молекула соляной кислоты.

Для выяснения влияния арильного заместителя, природы кислоты и ее концентрации на взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой было исследовано поведение жирноароматических тетрацианоалканонов с водой в присутствии серной кислоты.

Обнаружено, что ТЦА **1п-ф** при наличии в реакционной массе 90-95%-ной серной кислоты превращаются в пирроло[3,4-с]пирролтетраоны **8** с выходами 68-91% (схема 12).



1п,8в: $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$;

1т,8е: $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{H}$;

1р,8г: $\text{R}^1=4\text{-MeO-Ph}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$;

1у,8ж: $\text{R}^1=4\text{-Me-Ph}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{H}$;

1с,8д: $\text{R}^1=3,4\text{-(MeO)}_2\text{-Ph}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$;

1ф,8з: $\text{R}^1=4\text{-MeO-Ph}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{H}$

Строение пирролопиррола **8в** доказана с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла (рисунок 11), а структуры соединений **8г-з** подтверждены сопоставлением данных ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии с данными соединения **8в** (таблица 8).

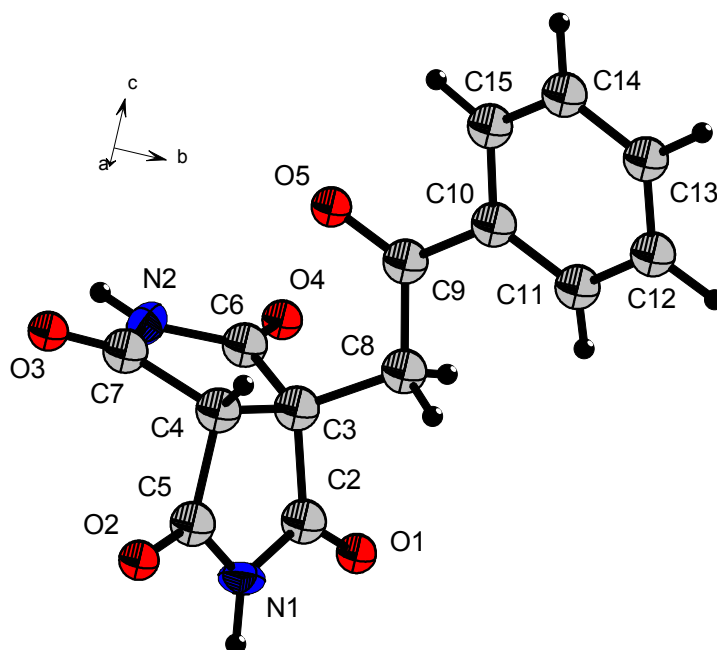


Рисунок 11. Молекулярная структура соединения **8в**.

В ИК спектрах соединений **8в-з** имеется нескольких полос поглощения в области $1667\text{--}1768\text{ см}^{-1}$, характерных для карбонильных групп и в области $3085\text{--}3309\text{ см}^{-1}$, характерных для валентных колебаний NH-связей. В спектрах ^1H ЯМР проявляются сигналы двух пиррольных протонов в области 11.73–12.04 м.д., находящийся в пирролопиррольном фрагменте СН-протон – в виде синглета при 3.93–3.94 м.д. в соединениях **8в-д** и 4.37–4.42 м.д. – **8е-з**. Сигналы

протонов при углероде, находящемся при α -углеродном атоме к карбонильной группе, проявляются в области 3.91-3.98 м.д. – для соединений **8в-д** и 4.45-4.51 м.д. – **8е-з**. Спектр ^1H ЯМР соединения **8в** представлен на рисунке 12. В масс спектрах соединений **8в-з** присутствует молекулярный ион низкой интенсивности (2-3%), но для соединений **8в-д** характерны сигналы ионов $[\text{M}-181]^+$ и $[\text{M}-209]^+$ с интенсивностью 100% и 7-100%, а для соединений **8е-з** – сигналы ионов $[\text{M}-195]^+$ и $[\text{M}-223]^+$ с интенсивностью 100% и 14-62% соответственно.

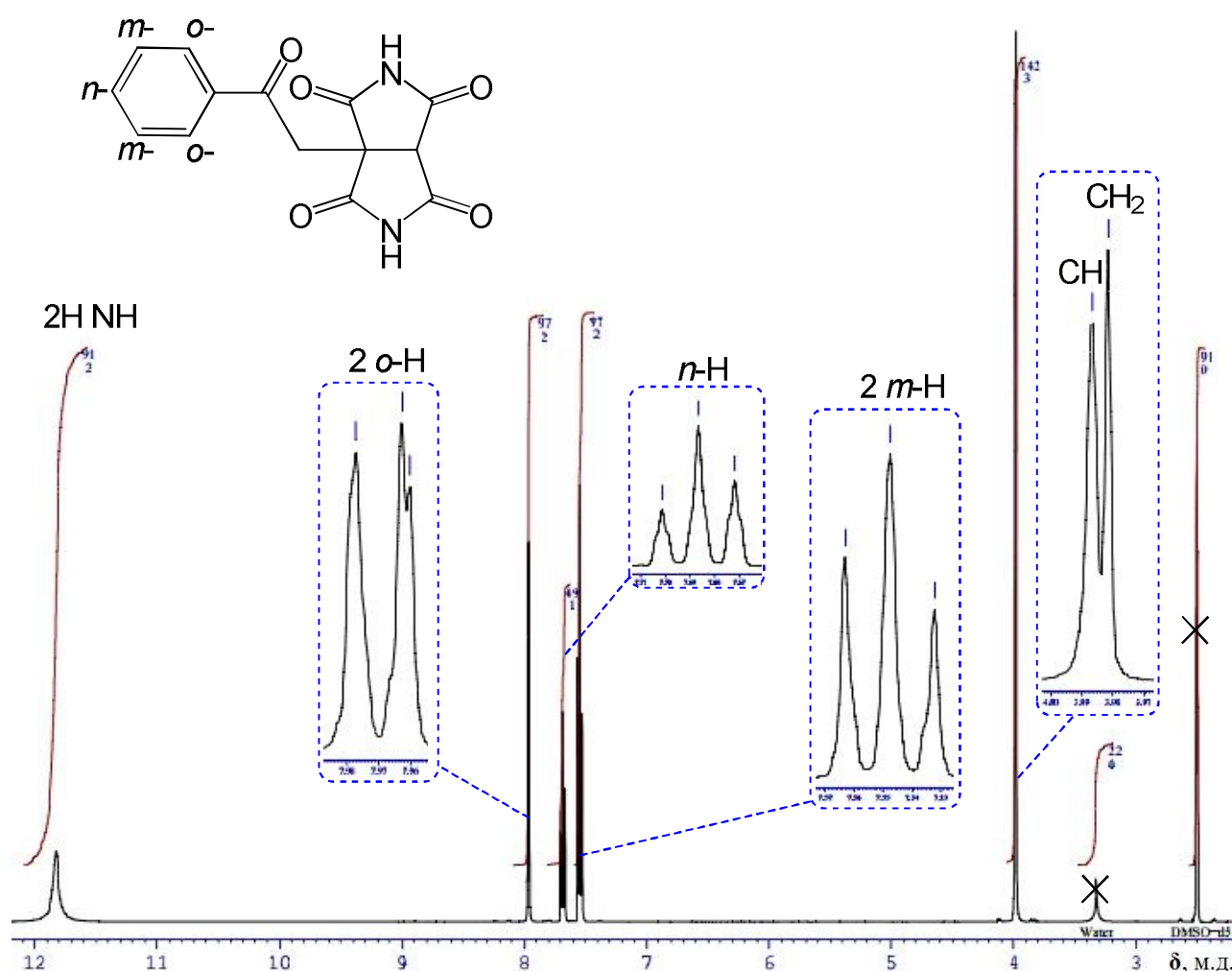
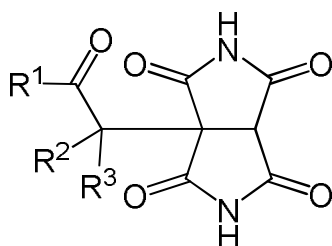


Рисунок 12. Фрагмент спектра ^1H ЯМР соединения **8в** ($\text{DMSO}-d_6$, 500.13 МГц).

Таблица 8. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединения **8в-з**.



№	R ¹	R ²	R ³	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)
8в	Ph	H	H	3.98 с (2H, CH ₂), 3.99 с (1H, CH), 7.55 т (2H, <i>J</i> 7.4, Ph), 7.69 т (1H, <i>J</i> 7.4, Ph), 7.97 д (2H, <i>J</i> 7.4, Ph), 11.83 с (2H, NH)	1681-1736 (C=O), 3192, 3301 (NH)	105 (100) [M-181] ⁺ , 77 (100) [M-209] ⁺
8г	4-MeO-Ph	H	H	3.85 с (3H, OCH ₃), 3.91 с (2H, CH ₂), 3.93 с (1H, CH), 7.05 д (2H, <i>J</i> 8.8, Ar), 7.94 д (2H, <i>J</i> 8.8, Ar), 11.82 с (2H, NH)	1670-1750 (C=O), 3184, 3309 (NH)	316 (2) [M ⁺], 135 (100) [M-181] ⁺ , 107 (7) [M-209] ⁺
8д	3,4-(MeO) ₂ -Ph	H	H	3.81 с (3H, OCH ₃), 3.85 с (3H, OCH ₃), 3.93 с (2H, CH ₂), 3.94 с (1H, CH), 7.08 д (1H, <i>J</i> 8.5, Ar), 7.42 д (1H, <i>J</i> 2.0, Ar), 7.65 дд (1H, <i>J</i> 8.4, 2.1, Ar), 11.81 с (2H, NH)	1669-1747 (C=O), 3175, 3308 (NH)	346 (4) [M ⁺], 165 (100) [M-181] ⁺ , 137 (7) [M-209] ⁺
8е	Ph	CH ₃	H	1.23 д (3H, <i>J</i> 7.5, CH ₃), 4.42 с (1H, CH), 4.51 к (1H, <i>J</i> 7.5, CH), 7.56 т (2H, <i>J</i> 7.6, C ₆ H ₅), 7.70 т (1H, <i>J</i> 7.4, C ₆ H ₅), 7.99 д (2H, <i>J</i> 7.7, C ₆ H ₅), 11.80 с (1H, NH), 12.04 с (1H, NH)	1749-1668 (C=O), 3085, 3221 (NH)	300 (3) [M ⁺], 105 (100) [M-195] ⁺ , 77 (62) [M-223] ⁺
8ж	4-Me-Ph	CH ₃	H	1.22 д (3H, <i>J</i> 7, CHCH ₃), 2.36 с (3H, CCH ₃), 4.39 с (1H, CH), 4.48 к (1H, <i>J</i> 7, CHCH ₃), 7.37 д (2H, <i>J</i> 8, Ar), 7.88 д (2H, <i>J</i> 8, Ar), 11.79 с (1H, NH), 12.03 с (1H, NH),	1669-1750 (C=O), 3222 уш (NH)	314 (3) [M ⁺], 119 (100) [M-195] ⁺ , 91 (22) [M-223] ⁺
8з	4-MeO-Ph	CH ₃	H	1.21 д (3H, <i>J</i> 7, CHCH ₃), 3.86 с (3H, OCH ₃), 4.37 с (1H, CH), 4.45 к (1H, <i>J</i> 7, CHCH ₃), 7.07 д (2H, <i>J</i> 8.9, Ar), 7.97 д (2H, <i>J</i> 8.9, Ar), 11.73 с (1H, NH), 12.00 с (1H, NH)	1667-1751 (C=O), 3225 уш (NH)	330 (2) [M ⁺], 135 (100) [M-195] ⁺ , 107 (14) [M-223] ⁺

Предполагаемая схема образования соединений **8в-з** аналогична схеме 11, только в случае жирноароматических тетрацианоэтилированных кетонов карбонильная группа дезактивируется для нуклеофильной атаки посредством мезомерного эффекта ароматического кольца, который сильнее проявляется при наличии в нем электронодонорных заместителей. Это объясняется сокращением времени синтеза при увеличении электронодонорности заместителей в кольце. Результатом вышесказанного становится альтернативный процесс гидролиза всех цианогрупп ТЦА с образованием конденсированных пиррольных колец.

При изучении влияния концентрации серной кислоты на процесс взаимодействия арилзамещенных ТЦА с водой было выявлено, что основным продуктом реакции пирроло[3,4-с]пирролтетраоны **8** становятся при концентрации кислоты 30% и выше. Снижение концентрации приводит к появлению в реакционной массе в качестве примеси 6-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов **2** (ТСХ), причем наибольшее количество дикарбонитрила **2** наблюдалось в результате взаимодействия ТЦА, в бензольном кольце которых отсутствуют электронодонорные заместители, с водой в среде 5-10% серной кислоты. Однако в данном случае наблюдается осмоление реакционной массы, и общий выход продуктов реакции не превышает 33-39%. Выделить 6-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилы **2** в индивидуальном виде не удалось.

Использование 90-95%-ой серной кислоты при синтезе соединений **8** позволяет распространить методику на ароматические ТЦА без электронодонорных заместителей [102], что оказывается невозможным при использовании известной методики с применением концентрированной соляной кислоты [69, 71], а также снизить время реакции и повысить выходы образующихся соединений.

Применение других средней силы и сильных кислот для катализа взаимодействия жирноароматических ТЦА с водой, таких как фосфорная и хлорная, также приводит к пирролопирролам **8**, но с меньшими выходами (46-

53%). При катализе данного процесса более слабыми кислотами, например пировиноградной, образуется смесь соединений **8** и **2**, причем выходы составляют 26-38% и 2-4% соответственно. Такое снижение выходов, по-видимому, связано с протеканием побочных процессов, приводящих к частичному осмолению реакционной массы ввиду разложения ТЦА.

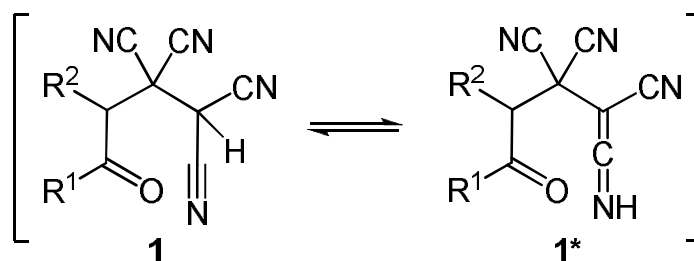
Таким образом, показано, что взаимодействие арилзамещенных тетрацианоалканов с водой в кислой среде приводит к образованию пирроло[3,4-с]пирролтетраонов **8a-d** по аналогичной схеме с теми, в которых R^1 является стерически объемным заместителем. Отличие заключается лишь в механизме дезактивации карбонильной группы к нуклеофильному присоединению: в случае $R^1=Ar$ карбонильная группа дезактивируется благодаря мезомерному эффекту ароматического кольца. Причем с увеличением электронодонорности заместителей бензольного кольца описанный эффект проявляется сильнее, в результате чего выход пирролопирролов увеличивается. Кроме того, исследовано влияние концентрации кислоты и ее природы на процесс взаимодействия жирноароматических ТЦА с водой.

2.6. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой в основной среде

В описанных взаимодействиях в пунктах 2.1-2.4 формирование гетероциклической структуры происходит в результате задействия в процессе гетероциклизации терминальных цианогрупп 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, тогда как карбонитрильные группы при четвертичном атоме углерода не принимают участие в первичной циклизации и, как следствие, наблюдается образование шестичленных гетероциклов. Такую селективность гетероциклизации можно объяснить повышенной активностью терминальных цианогрупп, связанной с карбонитрил-кетениминой таутомерией (п. 2.2). Данное равновесие в кислой среде смещается в сторону кетениминной

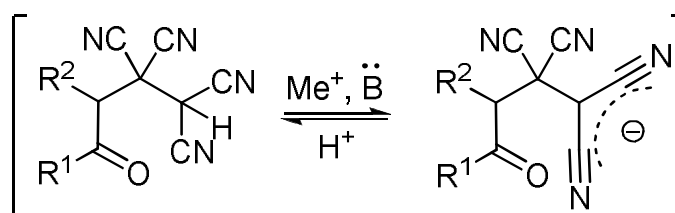
формы **1*** (схема 13), что увеличивает активность терминальных цианогрупп и способствует построению шестичленных гетероциклических структур.

Схема 13



Как следует из литературных данных [67, 83, 86, 87, 90, 91], в основных средах происходит дезактивация γ-цианогрупп для нуклеофильных атак, следствием чего является появление предпосылок для формирования пятичленных гетероциклов в результате взаимодействия тетрацианоалканонов с нуклеофилами. Дезактивация терминальных цианогрупп обусловлена образованием солей на начальной стадии взаимодействия ТЦА с основными реагентами (схема 14) [83, 84], в результате чего происходит распределение отрицательного заряда образующегося карбаниона по цианогруппам и, как следствие, снижение их электрофильности.

Схема 14

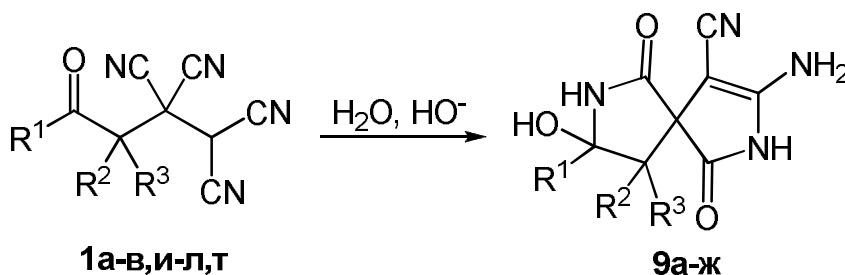


Процессы превращения 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов в основных средах показаны на примере реакций с аммиаком и аминами, в том числе и в водном растворе [83, 90, 91], результатом которых становятся производные пиррола и фурана. Тем не менее, роль воды в описанных процессах остается неясной.

На основании всего вышесказанного было проведено исследование простейшего примера взаимодействия ТЦА с водой в основных условиях – при катализе процесса раствором гидроксида натрия. Обнаружено, что в данных

условиях с выходом 70-91% образуются 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилы **9а-ж** (схема 15) [96, 104-107].

Схема 15



1а,9а: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{H}$;

1и,9д: $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_2\text{CH}(t\text{-Bu})\text{CH}_2$, $\text{R}^3=\text{H}$;

1б,9б: $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3=\text{H}$;

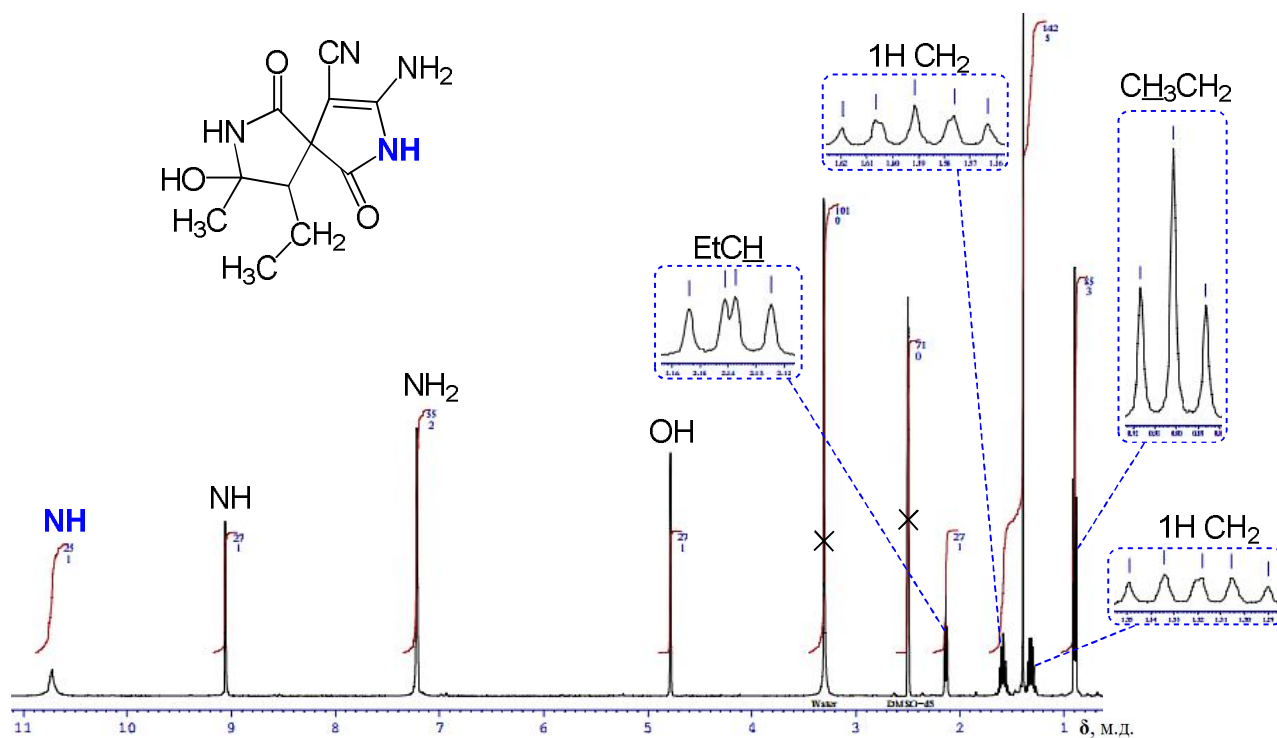
1к,9е: $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_4$, $\text{R}^3=\text{CH}_3$;

1в,9в: $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{R}^3=\text{H}$;

1т,9ж: $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{H}$

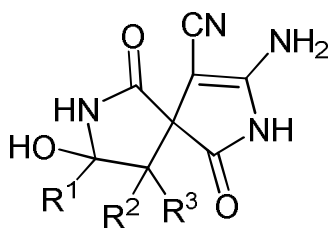
1л,9г: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{CH}_3$;

Молекулярная структура соединения **9е** установлена методом РСА (рисунок 13), а строение соединений **9а-д,ж** доказано соотносением данных ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии с данными соединения **9е** (таблица 9, 10). Для соединения **9а** проведено исследование методом двумерной протон-углеродной спектроскопии ЯМР (НМВС) (рисунок 15, 16). В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения карбонильных групп в области $1611\text{--}1723\text{ см}^{-1}$, сопряженных цианогрупп при $2185\text{--}2188\text{ см}^{-1}$, валентные колебания гидроксигруппы в области $3396\text{--}3571\text{ см}^{-1}$ и уширенные полосы поглощения NH-групп в области $3188\text{--}3361\text{ см}^{-1}$. Особенностью спектров ^1H ЯМР соединений **9** является наличие сигналов протонов NH-группы дигидропиррольного кольца при $10.62\text{--}10.87$ м.д., NH-группы тетрагидропиррольного кольца при $8.79\text{--}9.12$ м.д., NH_2 -группы при $7.21\text{--}7.30$ м.д. Сигналы протона OH-группы для соединений **9а,б** проявляются при 4.83 и 4.79 м.д. соответственно, а для **9в-ж** – при $5.76\text{--}6.26$ м.д. Такое сильное смещение сигнала протона OH-группы в слабое поле спектра ^1H ЯМР в зависимости от радикала, по-видимому, связано с наличием водородной связи между гидроксигруппой и кислородом дигидропиррольного цикла спиранов **9в-ж**, что подтверждено методом РСА для соединения **9е** – $\text{O3}\text{--H}\cdots\text{O4}$. Спектр ^1H ЯМР соединения **9б** представлен на рисунке 14.

CC(C)(O)C(=O)N1C(=O)C(C#N)=C(N)C1=O

Для масс спектров соединений **9а-ж** характерно отсутствие сигналов молекулярных ионов, но наблюдаются сигналы фрагмента $[M-18]^+$ с интенсивностью 2-44%.

Таблица 9. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединения **9а-ж**.

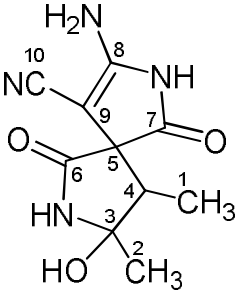


№	R ¹	R ²	R ³	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)
1	2	3	4	5	6	7
9а	CH ₃	CH ₃	H	0.88 д (3H, <i>J</i> 7.1, CH ₃), 1.36 с (3H, CH ₃), 2.26 к (1H, <i>J</i> 7.1, CH), 4.83 с (1H, OH), 7.30 с (2H, NH ₂), 9.12 с (1H, NH), 10.75 с (1H, NH).	1652-1663 (C=O), 2186 (C≡N), 3228-3290 (NH), 3400 (OH)	218 (7) [M-18] ⁺
9б	CH ₃	C ₂ H ₅	H	0.90 т (3H, <i>J</i> 7.5, CH ₃), 1.29-1.35 м (1H, CH ₂), 1.40 с (3H, CH ₃), 1.56-1.62 м (1H, CH ₂), 2.12 дд (1H, <i>J</i> 6.4, 8.3, CH), 4.79 с (1H, OH), 7.22 с (2H, NH ₂), 9.06 с (1H, NH), 10.72 уш. с. (1H, NH)	1665-1696, 2188 (C≡N), (C=O), 3220-3326 (NH), 3414 (OH)	232 (44) [M-18] ⁺
9в	CH ₃	C ₃ H ₇	H	0.88 т (3H, <i>J</i> 7.1, CH ₃), 1.24-1.35 м (3H, 2CH ₂), 1.39 с (3H, CH ₃), 1.50-1.55 м (1H, CH ₂), 2.23 т (1H, <i>J</i> 6.8, CH), 4.81 с (1H, OH), 7.24 с (2H, NH ₂), 9.08 с (1H, NH), 10.70 уш. с. (1H, NH)	1669-1691 (C=O), 2191 (C≡N), 3225-3337 (NH), 3408 уш. (OH)	246 (31) [M-18] ⁺
9г	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0.90 с (3H, CH ₃), 1.09 с (3H, CH ₃), 1.22 с (3H, CH ₃), 5.66 с (1H, OH), 7.26 с (2H, NH ₂), 8.99 с (1H, NH), 10.85 уш. с (1H, NH)	1690-1711 (C=O), 2187 (C≡N), 3273-3325 (NH), 3408 уш. (OH)	232 (35) [M-18] ⁺
9д			H	0.83 с (9H, 3CH ₃), 0.84-0.89 м (1H, CH), 1.08-1.15 м (2H, CH ₂), 1.56-1.64 м (2H, CH ₂), 1.76-1.80 м (1H, CH ₂), 1.96-2.02 м (1H, CH ₂), 2.33-2.38 м (1H, CH), 6.26 с (1H, OH), 7.20 с (2H, NH ₂), 8.79 с (1H, NH), 10.62 уш. с (1H, NH)	1676-1723 (C=O), 2187 (C≡N), 3229-3314 (NH), уш. 3396 (OH)	300 (41) [M-18] ⁺

1	2	3	4	5	6	7
9е	$(\text{CH}_2)_4$		CH_3	0.94 с (3H, CH_3), 1.03-1.16 м (1H, CH_2), 1.23-1.32 м (1H, CH_2), 1.41-1.62 м (5H, $(\text{CH}_2)_3$), 1.82-1.88 м (1H, CH_2), 6.12 с (1H, OH), 7.24 с (2H, NH_2), 8.84 с (1H, NH), 10.87 уш. с (1H, NH)	1611-1679 (C=O), 2185 (C $\equiv$ N), 3188-3347 (NH), 3571 уш. (OH)	258 (20) $[\text{M}-18]^+$
9ж	Ph	CH_3	H	0.81 д (3H, J 7.1, CH_3), 2.32 к (1H, J 7.1, CH), 5.51 с (1H, OH), 7.34-7.37 м (1H, C_6H_5), 7.38 с (2H, NH_2), 7.40-7.44 м (2H, C_6H_5), 7.46-7.49 м (2H, C_6H_5), 9.53 с (1H, NH), 10.89 уш. с (1H, NH)	1622-1689 (C=O), 2186 (C $\equiv$ N), 3196-3361 (NH), 3569 уш. (OH)	280 (59) $[\text{M}-18]^+$

На спектре ^{13}C ЯМР соединения **9а** имеются все соответствующие структуре сигналы атомов углерода, приведенные в таблице 9.

Таблица 10. Результаты ^{13}C ЯМР спектроскопии (125.76 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) соединения **9а**.

	Атом	δ , м.д.	Атом	δ , м.д.	Атом	δ , м.д.
	C1	7.57	C5	64.91	C9	163.34
	C2	24.50	C6	169.94	C10	117.33
	C3	84.74	C7	176.48		
	C4	45.62	C8	157.97		

В НМВС спектре соединения **9а** в пределах трех связей присутствуют корреляционные сигналы, соответствующие данной структуре, кроме уширенного сигнала протона NH-группы дигидропиррольного фрагмента. Корреляционные сигналы НМВС спектра представлены на рисунке 15. НМВС спектр соединения **9а** представлен на рисунке 16.

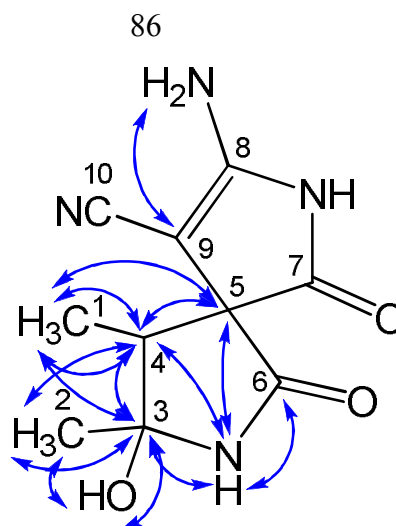


Рисунок 15. Наблюдаемые корреляционные сигналы спектра
 HMBC {1H–13C} соединения **9a**.

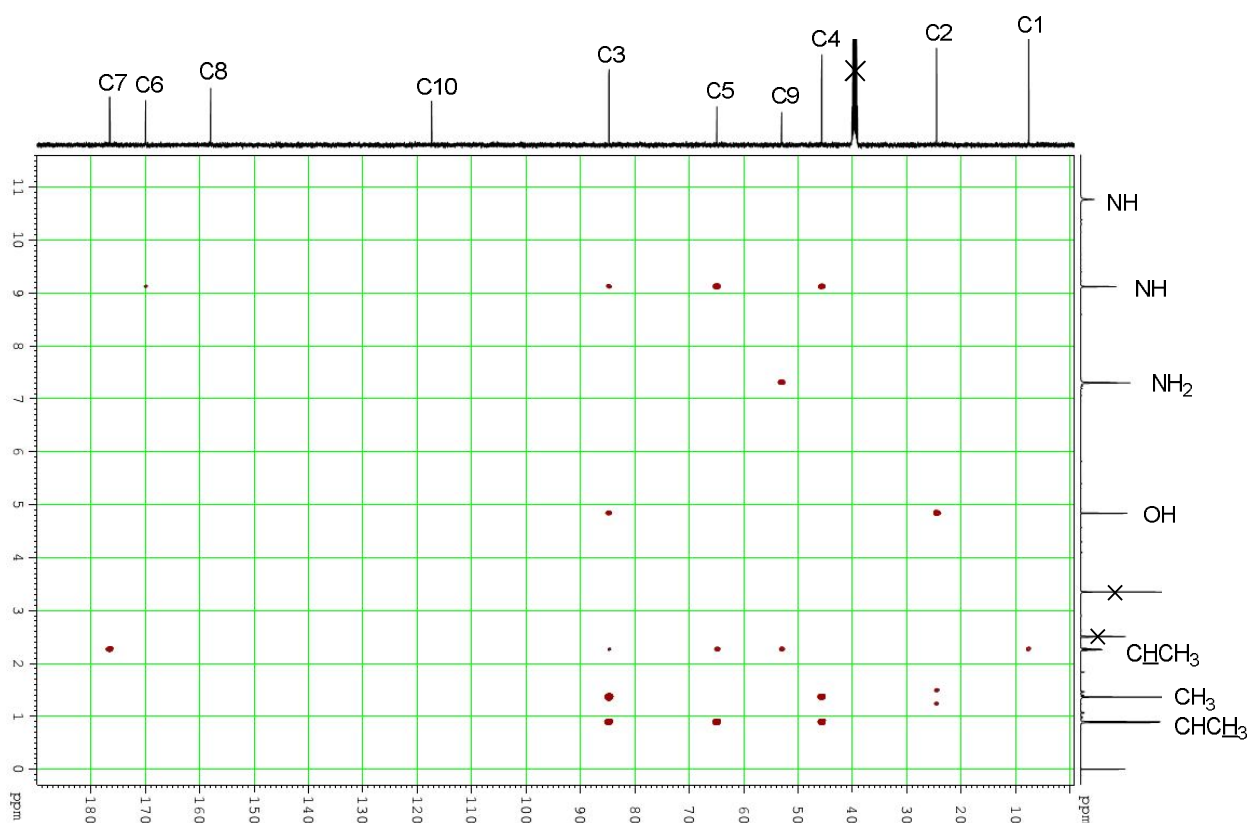
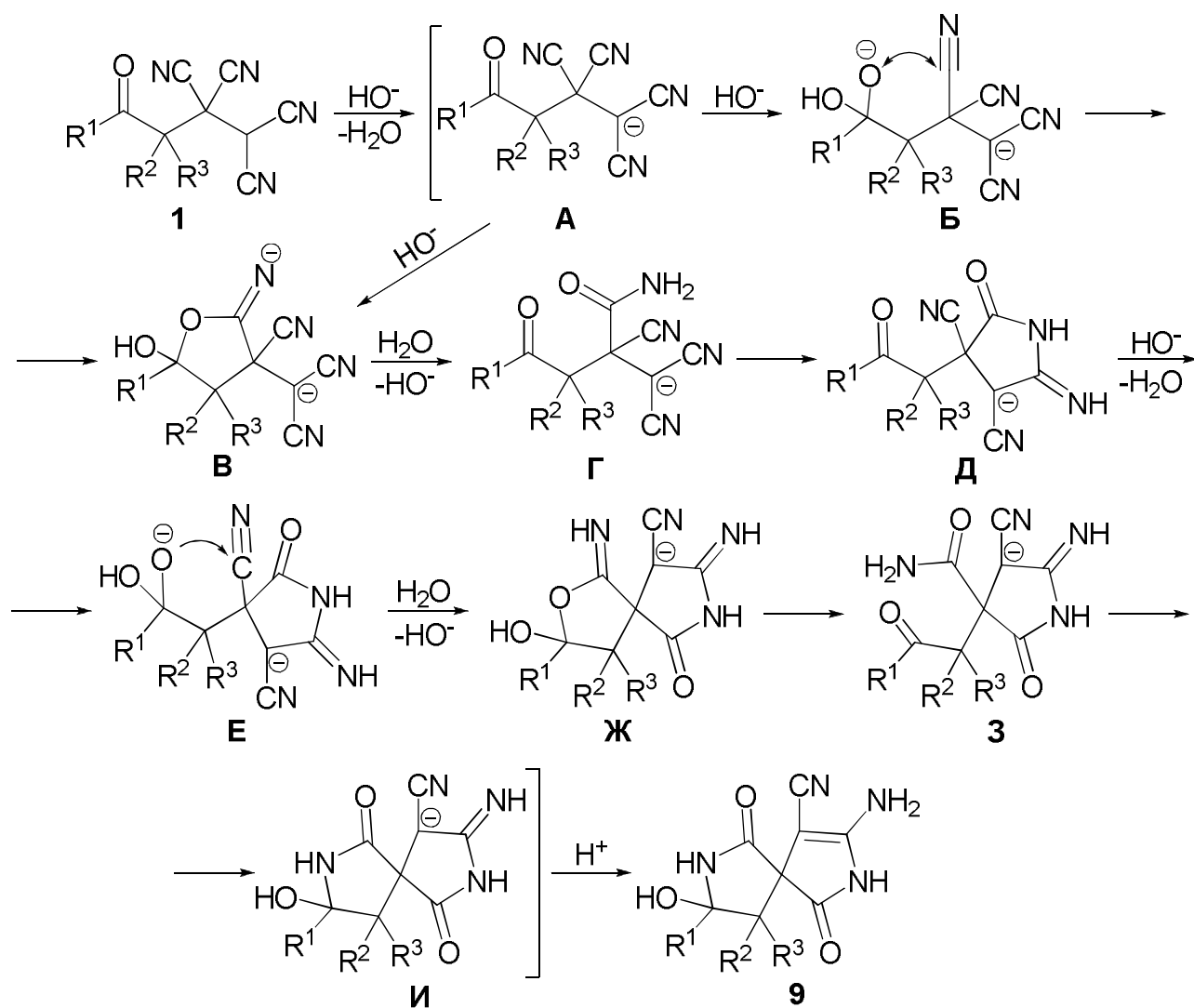


Рисунок 16. Спектр HMBC {1H–13C} соединения **9a**
 (DMSO-*d*₆, 500.13 МГц).

Известно, что тетрацианоалканоны являются сильными СН-кислотами и способны вступать в реакцию, например с карбонатом натрия. Кроме того, в ходе проведения синтеза изменение рН среды от слабокислой до слабоосновной происходит лишь при добавлении раствора гидроксида натрия больше эквимольного количества. На основании этого можно сделать вывод, что на

первой стадии под действием гидроксид-иона происходит отщепление протона СН-кислотного центра с образованием карбаниона **A** (схема 16), в котором γ -цианогруппы дезактивированы для нуклеофильных атак. Далее, по-видимому, происходит присоединение гидроксид-аниона по карбонильной группе с образованием интермедиата **Б**. Затем, ввиду дезактивации терминальных цианогрупп образованием соли, происходит внутримолекулярная циклизация с участием β -цианогруппы и, как следствие, образование иминооксолана **В**. Формирование последнего может протекать и по тандемному нуклеофильному присоединению «пуш-пульного» типа **A**→**В**.

Схема 16



Протеканию такого процесса благоприятствует расстояние между кислородом карбонильной группы и углеродом цианогруппы в описанных

солях 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов [46, 82], которое составляет 2.62-2.72 Å (рисунок 17) согласно РСА, что меньше сумм Ван-дер-Ваальсовых радиусов.

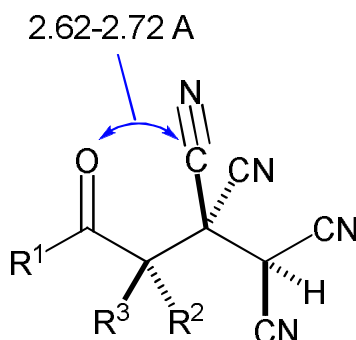


Рисунок 17. Расстояние между карбонильной и цианогруппой ТЦА.

Следовательно, можно предположить, что между ними существует n, π^* -взаимодействие, которое может легко переходить в σ -связь.

Дециклизация оксоланового цикла **В** приводит к карбоксамиду **Г**. В результате последующей внутримолекулярной циклизации карбоксамидной и цианогрупп происходит формирование пиррольного цикла **Д**. Затем, по-видимому, реализуются аналогичные процессы: присоединение гидроксид-аниона с образованием **Е** и внутримолекулярная циклизация до оксаазаспирана **Ж**. Рециклизация последнего приводит к диазаспирану **И**. Конечное соединение **9** было выделено при подкислении реакционной массы.

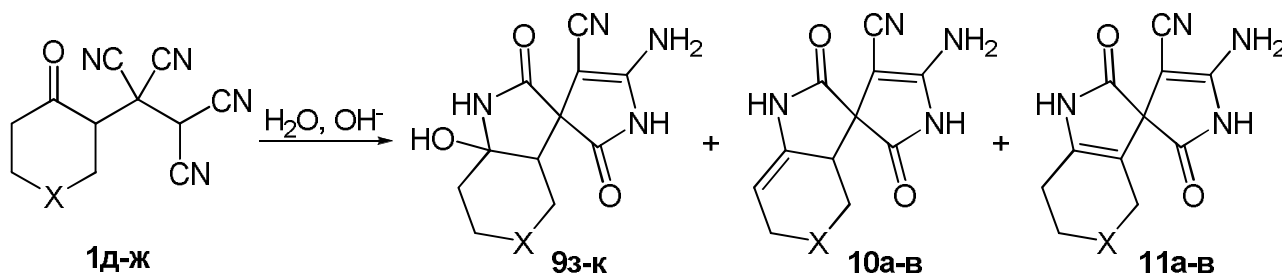
Стоит отметить, что изменение концентрации щелочи и ее катиона также приводит к образованию соединения **9**. Однако, обнаружено, что увеличение концентрации щелочи приводит к частичному осмолению реакционной массы, а, следовательно, и к снижению выхода спирапов **9**. При замене катиона в используемом гидроксиде в ряду $\text{Li} \rightarrow \text{Na} \rightarrow \text{K}$ наблюдается снижение времени протекания реакции, но вместе с тем также отмечено и уменьшение выхода соединения **9**. Поэтому оптимальным является использование 5 %-го водного раствора гидроксида натрия.

Важно отметить, что в структуре спирапов **9a-ж** присутствует три ассиметрических центра, при этом, согласно ЯМР спектроскопии, образуется

только один диастереомер. То есть реакция протекает стереоселективно со 100% диастереомерной чистотой.

При взаимодействии алициклических тетрацианоалканонов **1д-жс** водой в аналогичных условиях наблюдается образование сложной многокомпонентной смеси, разделить которую стандартными методами не представляется возможным. Идентифицировать продукты взаимодействия удалось путем анализа спектра ^1H ЯМР полученной смеси. Так в случае тетрацианоэтилированного циклооктанона **1ж** соотношение полученных соединений составляет **9** : **10** : **11** = 1 : 2 : 6 (схема 17).

Схема 17



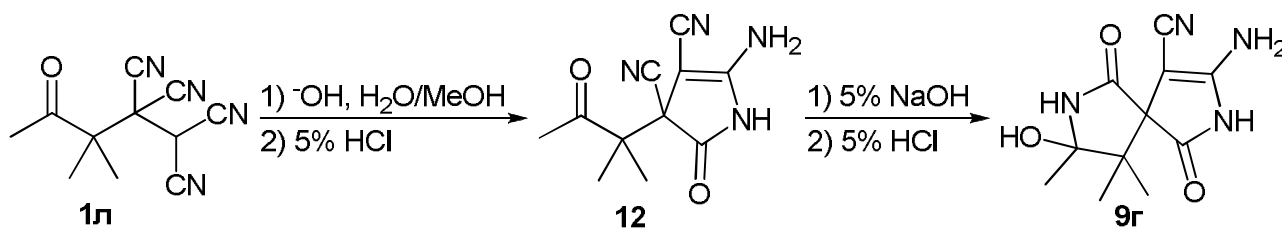
1д,9з,10а,11а: $\text{X}=\text{CH}_2$; **1е,9и,10б,11б:** $\text{X}=(\text{CH}_2)_2$; **1ж,9к,10в,11в:** $\text{X}=(\text{CH}_2)_3$

Для карбоциклов характерно образование эндоциклической кратной связи, поэтому при взаимодействии таких ТЦА с водой в присутствии гидроксида натрия наблюдается формирование смеси **9**, **10** и **11**. Наличие спира́на строения **9** определяется во всех случаях (^1H ЯМР). Воспроизведение эксперимента в идентичных условиях приводит к изменению соотношения получаемых соединений.

Для доказательства предложенной схемы 16 образования спира́нов **9** было проведено исследование взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с метанолятом натрия в среде метанола. Выбор метанолята натрия обусловлен нашим предположением, что процесс его взаимодействия с тетрацианоалканами на начальных стадиях будет аналогичен процессу взаимодействия с водным раствором гидроксида натрия, но наличие метокси-группы в промежуточных соединениях будет способствовать их выделению благодаря ее меньшей активности по сравнению с гидроксигруппой.

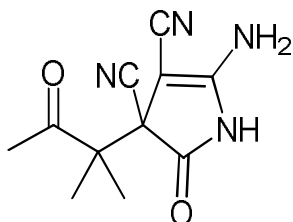
В случае 3,3-диметил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1л** было обнаружено, что взаимодействие его с гидроксидом натрия в среде метанола приводит к образованию 5-амино-3-(2-метил-3-оксобутан-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрила **12** с выходом 87 % (схема 18). Пиррол **12**, выделенный в результате нейтрализации реакционной массы, является аналогом интермедиата Д схемы 16, а дальнейшее его превращение в спираи **9г** доказывает протекание процесса через его промежуточное образование.

Схема 18



Строение соединения **12** предложено на основании результатов ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии (таблица 11).

Таблица 11. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединения **12**.



№	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.; J , Гц	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)
12	1.36 с (3H, CH_3), 1.45 с (3H, CH_3), 2.19 с (3H, CH_3), 7.50 с (2H, NH_2), 11.02 уш. с. (1H, NH).	1653 ($\text{C}=\text{O}$), 2190 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3343-3433 (NH)	232 (4) $[M]^+$, 147 (23) $[M - 85]^+$, 85 (100) $[M - 147]^+$

В ИК спектрах присутствует полоса поглощения $\text{C}=\text{O}$ группы в области 1653 cm^{-1} , цианогрупп в области 2190 cm^{-1} и уширенная полоса поглощения NH-групп в области $3343\text{-}3433 \text{ cm}^{-1}$. Особенностью спектра ^1H ЯМР соединения **12** является уширенный сигнал протона NH-группы пиррольного кольца при 11.02 м.д., протонов NH_2 -группы при 7.50 м.д. и протонов алкильных заместителей при 1.36-2.19 м.д. Спектр ^1H ЯМР соединения **12** представлен на рисунке 18. В

масс спектре присутствует сигнал молекулярного иона с интенсивностью 4%, а также присутствуют фрагменты распада молекулы $[M-147]^+$ с интенсивностью 100% и $[M-85]^+$ с интенсивностью 23%, соответствующие 3-метилбутан-2-оновому и 5-амино-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрильному фрагментам.

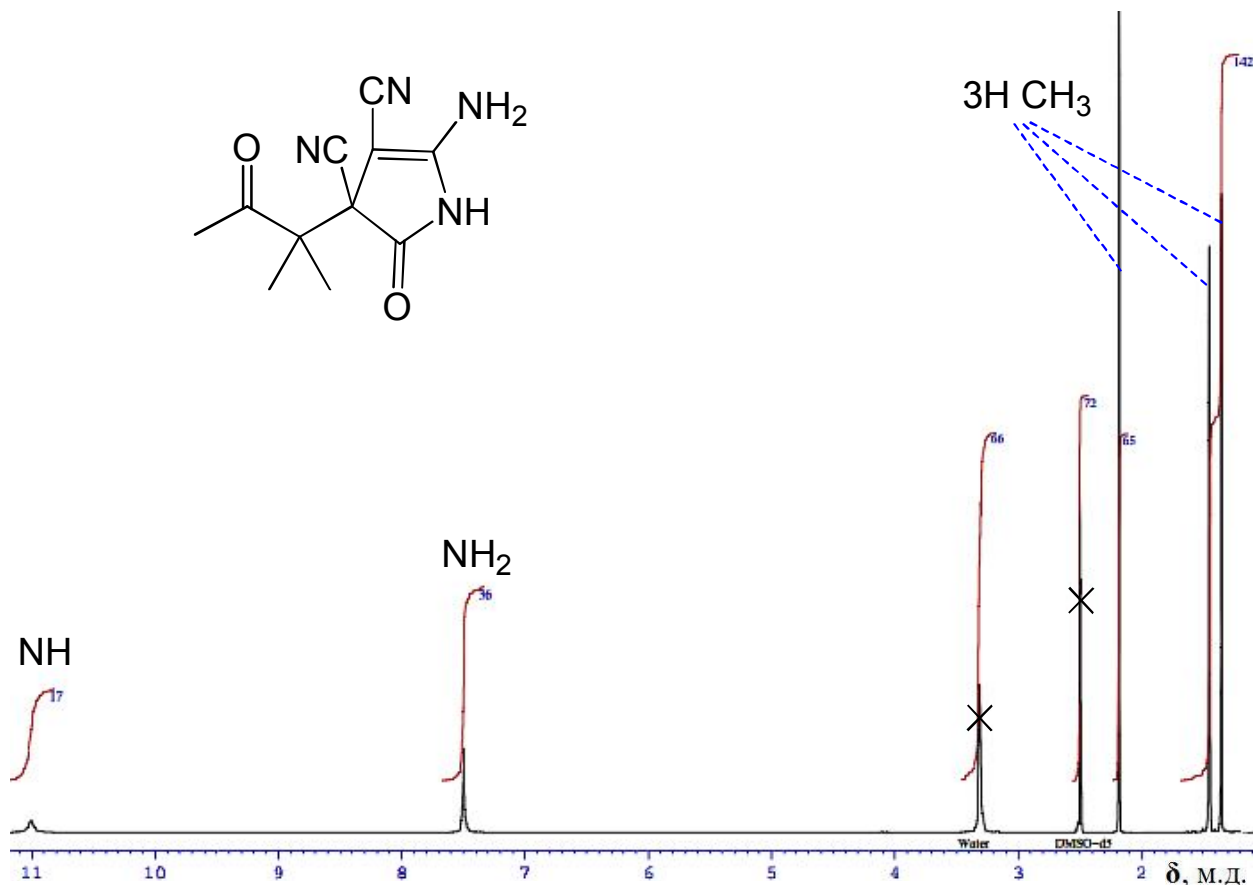
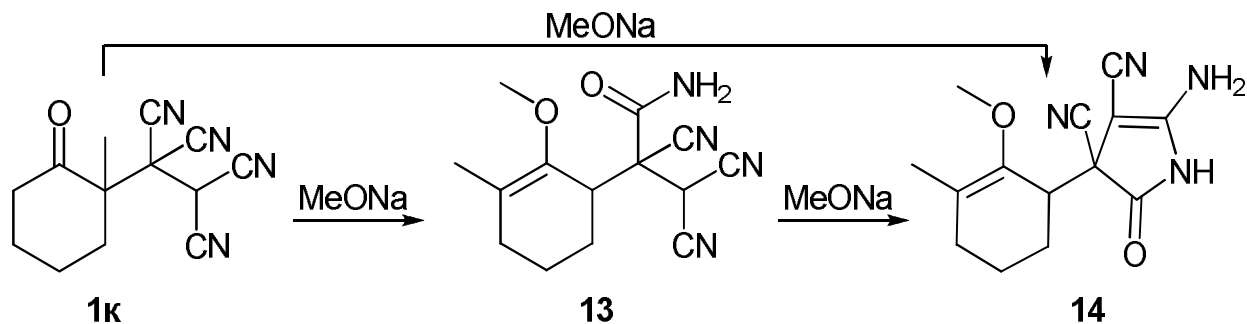


Рисунок 18. Фрагмент спектра ^1H ЯМР соединения **12** ($\text{DMSO-}d_6$, 500.13 МГц).

При взаимодействии тетрацианоэтилированного 2-метилциклогексанона **1к** с метанолятом натрия в среде абсолютного метанола были выделены метоксизамещенные аналоги интермедиатов Г и Д соответственно – 2-(2-метокси-3-метилциклогекс-2-енил)-2,3,3-трицианопропанамид **13** с выходом 59% и 5-амино-3-(2-метокси-3-метилциклогексил-2-енил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрил **14** с выходом 73%. Соединение **14** также было получено из трицианопропанамид **13** посредством его реакции с метанолятом натрия (схема 19).



Строение соединений **13** и **14** предложено на основании результатов ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии (таблица 12). Структура соединения **14** однозначно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа монокристалла (рисунок 19).

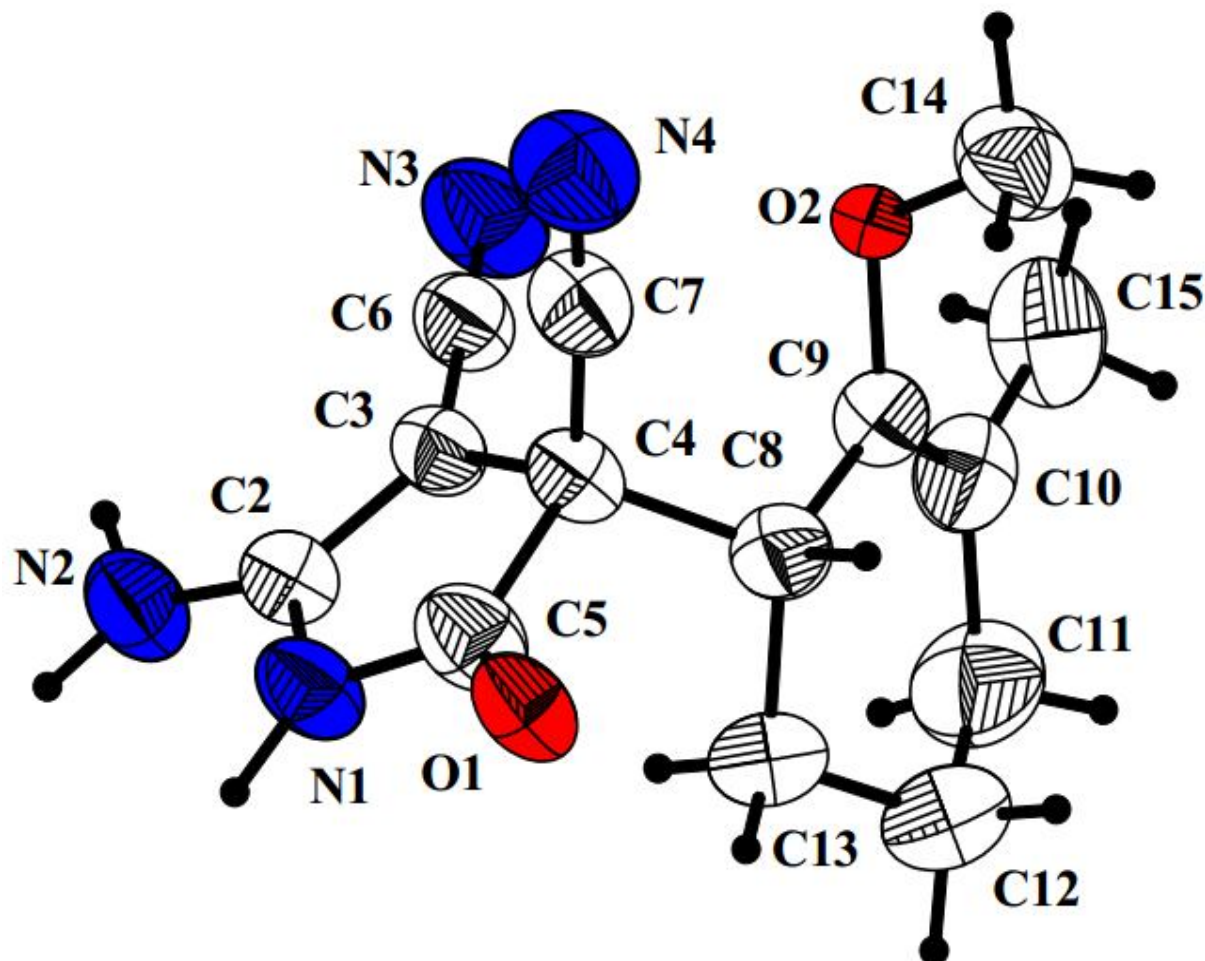
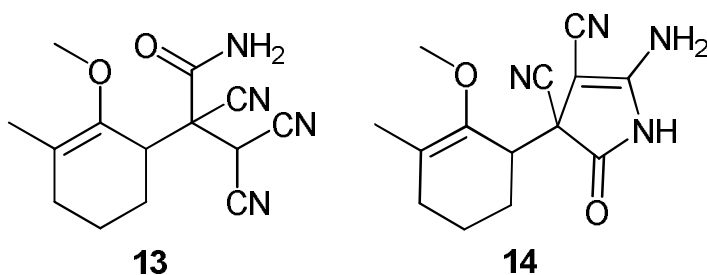


Рисунок 19. Молекулярная структура соединения **14**.

Таблица 12. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединений **13** и **14**.



№	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; J , Гц	ИК спектр, ν , см^{-1}	Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)
13	1.50 м (2H, CH_2), 1.52 с (3H, CH_3), 1.66-1.71 м (1H, CH_2), 1.85-1.92 м (1H, CH_2), 1.94-2.02 м (1H, CH_2), 2.12-2.18 м (1H, CH_2), 3.43 с (3H, OCH_3), 4.81 д (1H, J 4.4, CH), 5.84 с (1H, $\text{HC}(\text{CN})_2$), 7.79 с (1H, CONH_2), 8.22 с (1H, CONH_2).	1666 ($\text{C}=\text{O}$), 2188, 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3287 (NH)	272 (1) $[M]^+$, 125 (13) $[M-147]^+$
14	1.38 с (3H, CH_3), 1.48-1.57 м (1H, CH_2), 1.66 д (2H, J 10.5, CHCH_2), 1.97-2.13 м (3H, 2CH_2), 3.28 с (3H, OCH_3), 4.78 дд (1H, J 2.2, 5.9, CHCH_2), 7.31 с (2H, NH_2), 10.72 уш. с. (1H, NH).	1659 ($\text{C}=\text{O}$), 2183, 2247 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3248-3426 (NH)	147 (11) $[M-125]^+$, 125 (100) $[M-147]^+$

В ИК спектре соединения **13** присутствуют полосы поглощения, характерные для $\text{C}=\text{O}$ группы в области 1666 см^{-1} , цианогрупп в области 2188, 2245 см^{-1} и уширенная полоса поглощения N-H связей амидной группы при 3287 см^{-1} . Особенностью спектра ^1H ЯМР соединения **13** является наличие сигналов протонов карбоксамидной группы при 8.22 и 7.79 м.д., протона при γ -цианогруппах при 5.84 м.д., протона MeOCCNCCN при 4.80-4.82 м.д. и метокси-группы при 3.43 м.д. Протоны метила при кратной связи проявляются при 1.52 м.д. Спектр ^1H ЯМР соединения **13** представлен на рисунке 20. В масс спектре присутствует сигнал молекулярного иона с интенсивностью 1% и 1-метокси-2-метилциклогекс-1-енильный фрагмент $[M-147]^+$ с интенсивностью 13%, в то время как трицианпропанамидный фрагмент не фиксируется, а расщепляется на более мелкие фрагменты.

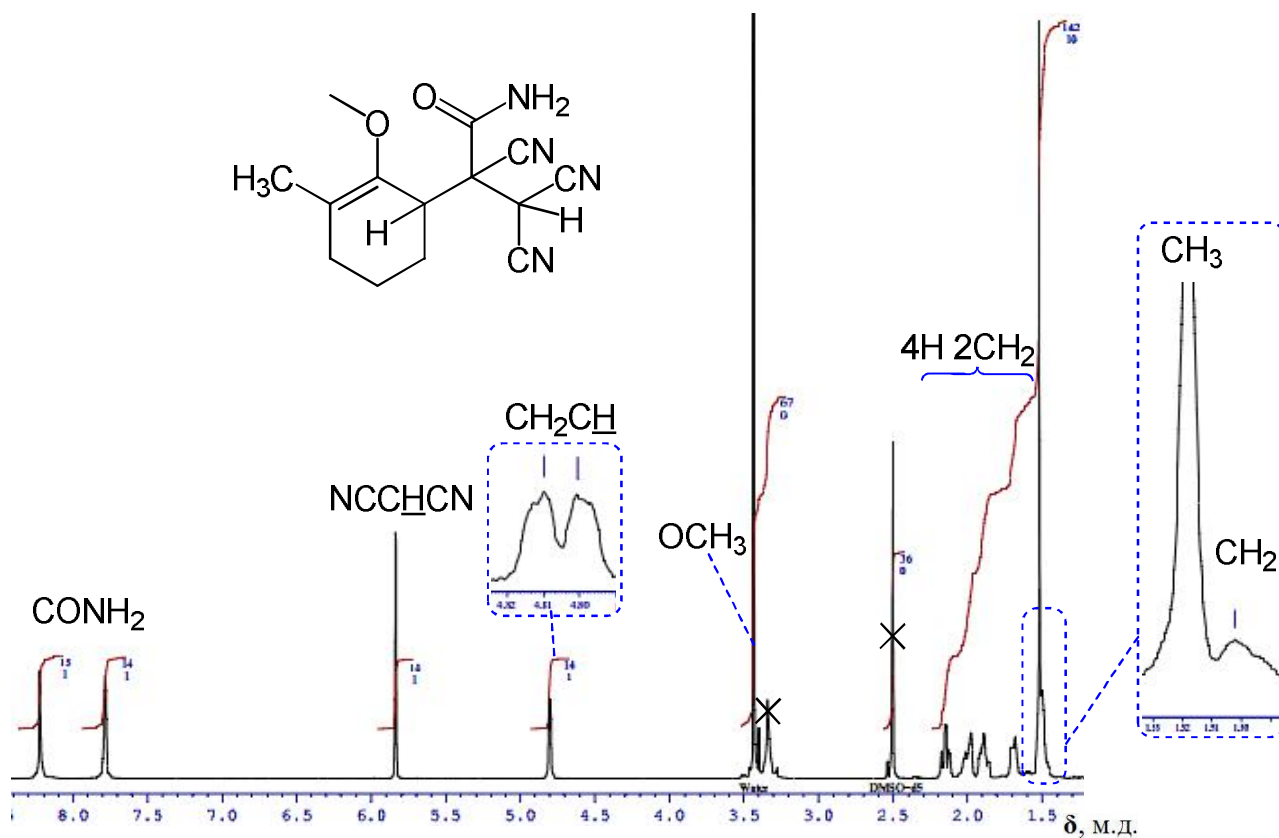


Рисунок 20. Фрагмент спектра ^1H ЯМР соединения **13** (ДМСО- d_6 , 500.13 МГц).

В ИК спектре соединения **14** присутствуют полосы поглощения, характерные для $\text{C}=\text{O}$ группы в области 1659 см^{-1} , цианогрупп при $2183, 2247\text{ см}^{-1}$ и NH -групп в области $3248\text{--}3426\text{ см}^{-1}$. На спектре ^1H ЯМР соединения **14** присутствует уширенный сигнал протона NH -группы пиррольного кольца при 10.72 м.д. , протонов NH_2 -группы при 7.31 м.д. , протона при алкильном заместителе при 4.78 и протонов алкильного заместителя при $1.48\text{--}2.13\text{ м.д.}$ Протоны метила при кратной связи проявляются при 1.38 м.д. Спектр ^1H ЯМР соединения **14** представлен на рисунке 21. В масс спектре отсутствует сигнал молекулярного иона, но присутствуют фрагменты распада молекулы $[M-147]^+$ с интенсивностью 100% и $[M-125]^+$ с интенсивностью 11% , соответствующие 2-метил-1-метоксициклогекс-1-енильному и 5-амино-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрильному фрагментам.

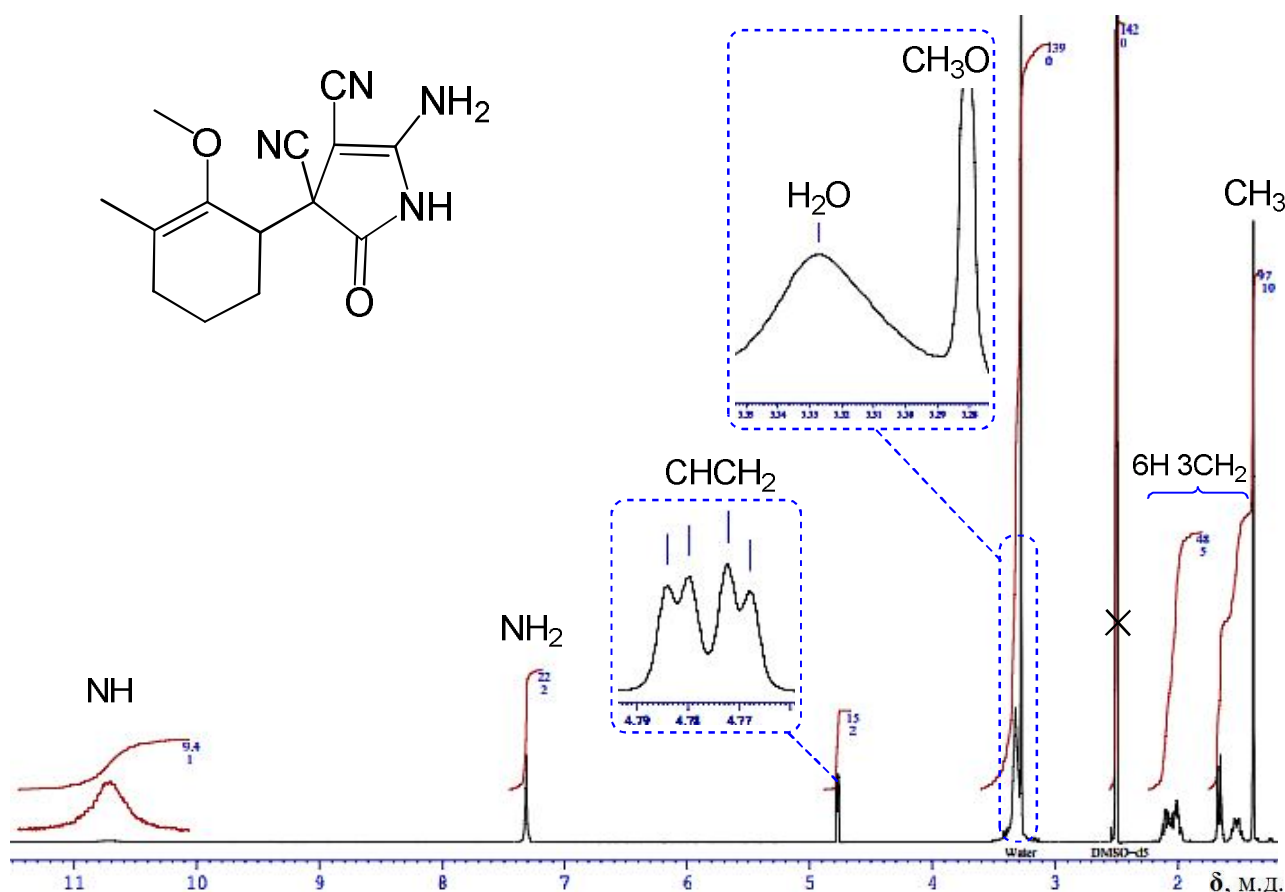


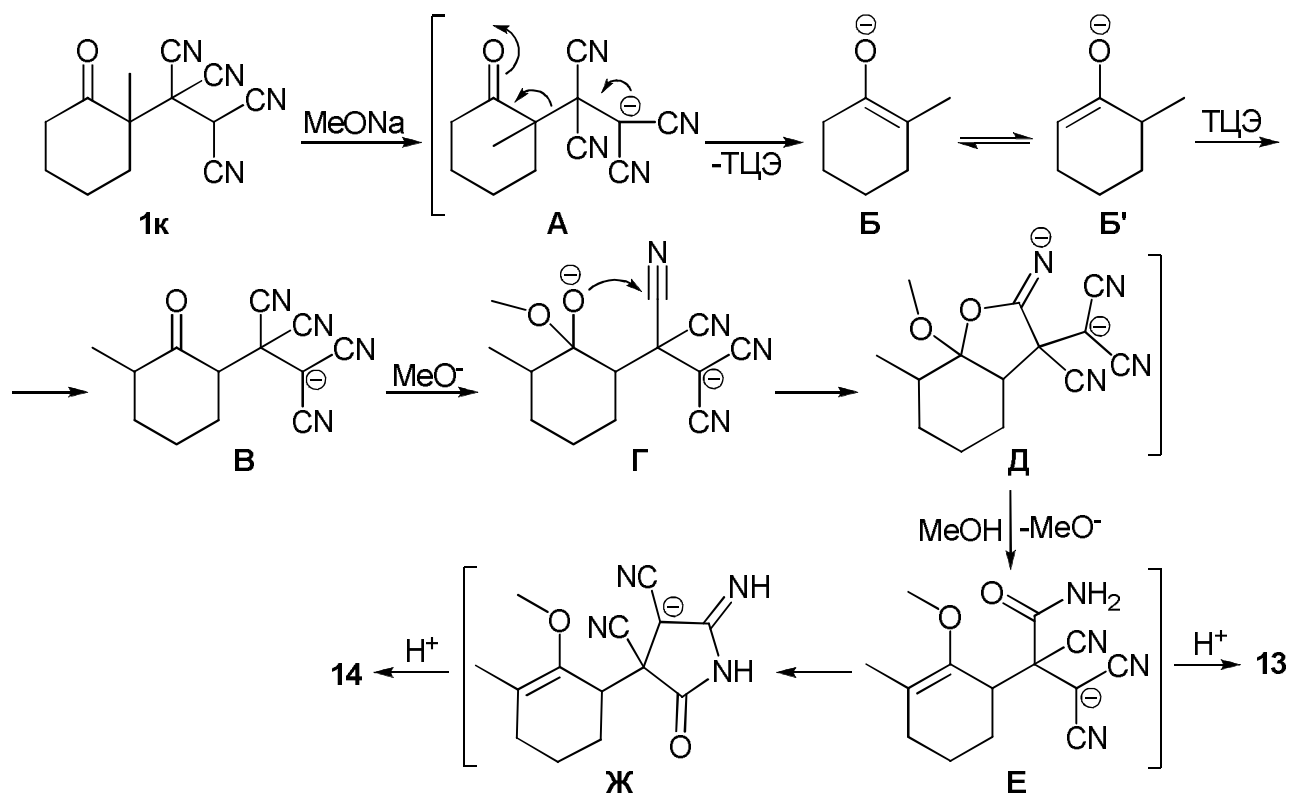
Рисунок 21. Фрагмент спектра ^1H ЯМР соединения **14** (DMSO- d_6 , 500.13 МГц).

Изменение положения тетрацианоэтильного фрагмента относительно метила в соединениях **13** и **14** происходит в результате реакции перететрацианоэтилирования (схема 20).

На первой стадии, аналогично со схемой 16, под действием метанолятиона происходит отщепление протона СН-кислотного центра с образованием карбаниона **A**. Далее, в отличие от процесса взаимодействия ТЦА с раствором гидроксида натрия, осуществляется перераспределение электронной плотности карбаниона **A**, следствием чего является дететрацианоэтилирование кетона. Предпосылками для такого процесса является снятие торсионного напряжения связи $(\text{CH}_3)\text{C}-\text{C}(\text{CN})_2$ в исходной молекуле тетрацианоалканона. Образующийся енол может существовать в двух таутомерных формах – **B** и **B'**, преобладание последней из которых вызвано основностью среды. Далее, ввиду меньшего торсионного напряжения связи в образующемся аддукте **B**, происходит присоединение ТЦЭ по **B'** таутомерной формы енола с

образованием карбаниона **В**. Стоит отметить, что тетрацианоэтилирование кетонов в среде слабых оснований происходит в менее замещенное α -положение кетона [12]. Аналогичная тенденция наблюдается и в данном превращении на стадии **1к**→**В**. Далее, по-видимому, осуществляются схожие со схемой 16 процессы: присоединение метанолят-аниона по карбонильной группе с образованием полукетала **Г**, внутримолекулярная циклизация с участием β -цианогруппы доиминооксолана **Д**, дециклизация в карбоксаимид **Е**. Нейтрализация реакционной массы на стадии образования интермедиата **Е** приводит к выделению соединения **13**.

Схема 20



В случае увеличения времени реакции происходит формирование пиррольного фрагмента в результате гетероциклизации амидной и терминальной цианогруппы. Выделение соединения **14** происходит при нейтрализации реакционной массы.

Расположение метоксигруппы в молекуле соединений **13** и **14** на месте карбонильной подтверждает, что образование карбоксаимидной группы в интермедиате **Г** схемы 16 происходит в результате дециклизации оксоланового

цикла **В**, которому предшествует нуклеофильное присоединение по карбонильной группе, а не прямым путем нуклеофильного присоединения гидроксид-аниона к β -цианогруппе тетрацианоалканона.

Следовательно, в результате взаимодействия 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1а** с метанолятом натрия удалось доказать возможность снижения активности терминальных цианогрупп для нуклеофильной атаки и впервые селективно гидролизовать β -цианогруппу с образованием карбоксамида **13**. Кроме того, показана новая возможность превращений 3,3-дизамещенного тетрацианоалканона **1к**, проходящих через ранее неизвестную стадию перететрацианоэтилирования (ReTCNE).

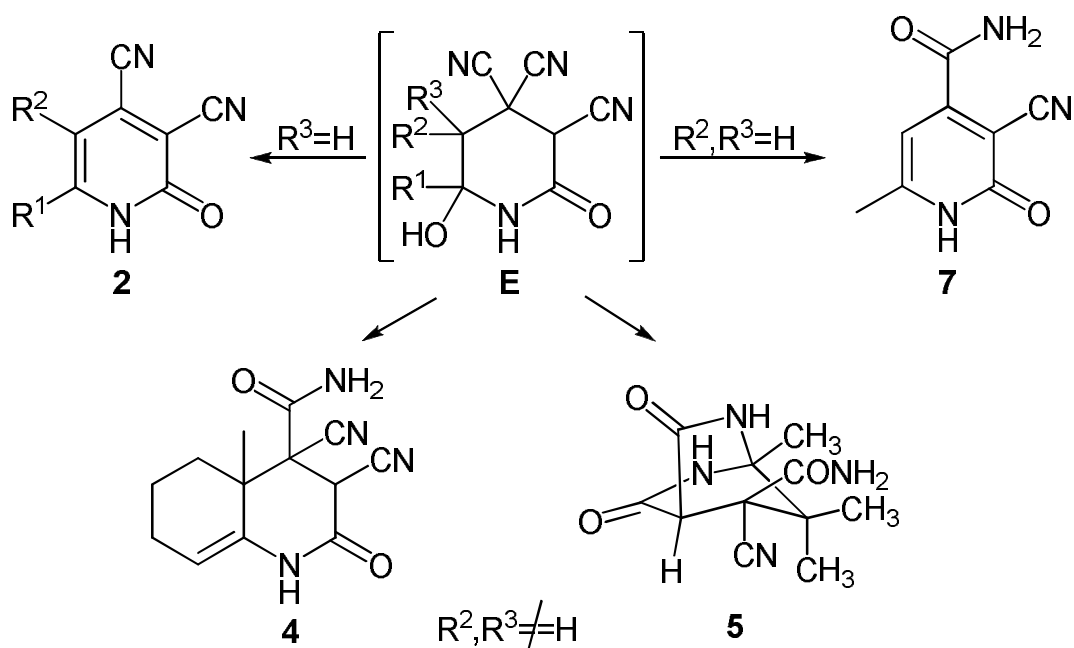
Таким образом, в ходе изучения взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой в условиях основного катализа удалось дезактивировать терминальные цианогруппы, исключив тем самым возможность образования пиранового цикла, и вовлечь в превращение на начальном этапе β -цианогруппы тетрацианоалканона. Показано, что в результате такого взаимодействия образуются ранее неизвестные 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилы **9а-ж**. При использовании в данном процессе метанолята натрия удалось выделить аналоги интермедиатов схемы 16 Г – соединение **13** и Д – соединения **12** и **14**, которые доказывают основные предположения относительно предложенной последовательности стадий взаимодействия тетрацианоалканонов с водой в основных условиях. Обнаружено, что образование соединений **13** и **14** реализуется через ранее неописанную стадию перететрацианоэтилирования тетрацианоалканонов (ReTCNE).

2.7. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой в отсутствии катализа

В п. 2.2 показано, что образование дикарбонитрилов **2** возможно по нескольким путям (схема 2). Тем не менее, общим для них является

предполагаемое формирование 6-гидрокси-2-оксопиперидин-3,4,4-трикарбонитрильного интермедиата **Е** (схема 21).

Схема 21



Можно предположить, что наличие в одной молекуле гидроксид- и цианогрупп при определенных условиях может приводить к их внутримолекулярному взаимодействию. В условиях синтеза дикарбонитрилов **2**, показанного на схеме 2 п. 2.2, такое взаимодействие не происходит ввиду быстрой дегидратации, катализируемой кислотой. В п. 2.3 в случае реакции 3,3-дизамещенных тетрацианоалканонов ($R^2, R^3 \neq H$) **1к,л** с водой в условиях кислого катализа продемонстрирована возможность внутримолекулярного 1,3- (схема 7, схема 8) и 1,4-взаимодействия (схема 8) гидроксид- и цианогрупп ввиду невозможности дегидратации по предложенному на схеме 2 пути. Кроме того, снижение концентрации серной кислоты при реакции 3,3-незамещенного ($R^2, R^3=H$) 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1м** с водой также приводит к 1,3-взаимодействию, что в данном случае объясняется отсутствием заместителей в положении 5 интермедиата **Е** (схема 9) и, как следствие, отсутствие препятствий для внутримолекулярных процессов.

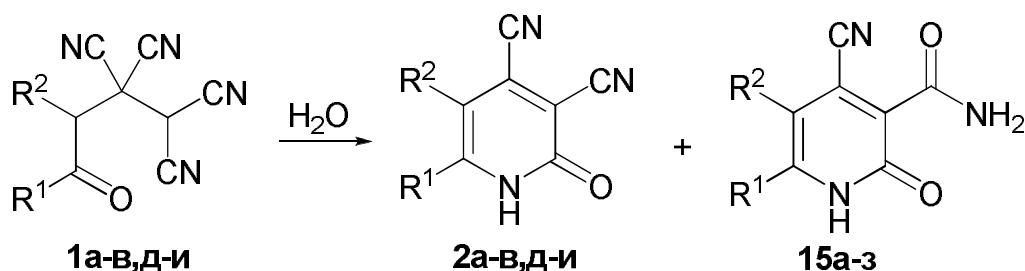
Описанные внутримолекулярные процессы в интермедиате **Е** осуществляются при использовании в качестве катализатора разбавленной серной или пировиноградной кислот. Исходя из этого, можно утверждать, что

такой процесс оказывается теоретически осуществим в условиях, в которых скорость дегидратации в интермедиате **Е** снижена.

С целью максимально снизить скорость дегидратации в изучаемом процессе, было проведено исследование взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой без участия кислот, в «нейтральной среде» (схема 22). Формулировка «нейтральная среда» в данном случае является условностью, поскольку, по проведенным ранее исследованиям, сами тетрацианоалканоны проявляют С-Н-кислотность.

Было обнаружено, что тетрацианоалканоны **1а-в,д-и** с водой в среде органического растворителя образуют смесь с равным соотношением двух соединений: 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидов **15а-з** и 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов **2а,б,д-и** (схема 22) [108-111].

Схема 22



1а,2а,15а: R¹=R²=CH₃;

1б,2б,15б: R¹=CH₃, R²=C₂H₅;

1в,2в,15в: R¹=CH₃, R²=C₃H₇;

1д,2д,15г: R¹+R²=(CH₂)₄;

1е,2е,15д: R¹+R²=(CH₂)₅;

1ж,2ж,15е: R¹+R²=(CH₂)₆;

1з,2з,15ж: R¹+R²=(CH₂)₂CH(CH₃)CH₂;

1и,2и,15з: R¹+R²=(CH₂)₂CH(*t*-Bu)CH₂

В качестве органического растворителя в данной реакции могут выступать широко распространенные в препаративной органической химии 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, этанол, пропан-2-ол, ацетон, бутан-2-он, пентан-2-он, гексан-2-он, циклогексанон, ацетонитрил. Соотношение «вода : органический растворитель» варьируется в широком интервале, от нескольких капель воды к 8-10 мл растворителя до 10:1 по объему. Найдено, что оптимальным является объемное соотношение 1:2 соответственно.

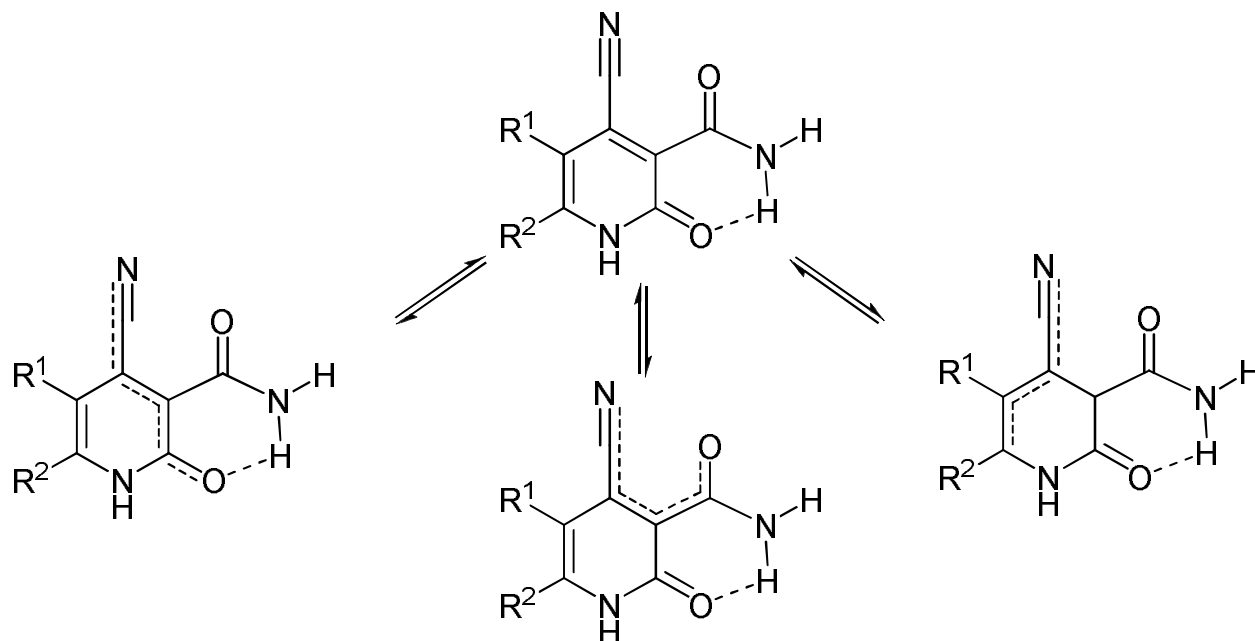
Замечено, что температурный режим в данном процессе сильно влияет на скорость его протекания. Так, при кипячении реакционной массы

взаимодействие осуществляется за несколько минут, тогда как уже при комнатной температуре реакция длится несколько суток. Стоит отметить, что при кипячении наблюдается частичное осмоление и, как следствие, снижение выходов продуктов реакции. Поэтому оптимальной температурой для данного взаимодействия является 60-70°C, при которой время реакции составляет 7-10 часов в зависимости от заместителей в исходных ТЦА.

Использование в качестве органического растворителя кетонов, таких как ацетон, бутан-2-он, пентан-2-он, гексан-2-он, циклогексанон, приводит к кристаллизации из реакционной массы только карбоксамида **15**, который не требует дополнительной очистки. Такое разделение происходит ввиду хорошей растворимости дикарбонитрилов **2** в горячей смеси вода-кетон. Дальнейшее индивидуальное выделение соединений **2** осуществляется посредством упаривания фильтрата реакционной массы. Поэтому для более легкого выделения дикарбонитрилов **2** из фильтрата целесообразнее применять легколетучие кетоны, кроме того разницы в режимах или выходах соединений **2** и **15** замечены не были.

Структура соединения **2** доказана методами ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии (таблица 2), а также соотношением с данными соединений **2**, полученных ранее в п. 2.2.

Структура соединений **15** предложена на основании данных ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии (таблица 13, 14). Для карбоксамида **15a** проведено исследование методом двумерной протон-углеродной спектроскопии ЯМР (НМВС) (рисунок 24, 25). В ИК спектрах соединений **15** присутствуют полосы поглощения, характерные для С=О-групп в области 1668-1688 cm^{-1} и валентных колебаний NH-связей в области 3153-3372 cm^{-1} . Особенностью ИК спектров соединений **15** является отсутствие полос поглощения сопряженной цианогруппы, что можно объяснить наличием системы сопряжений (схема 23), включающих цианогруппу. Данное предположение согласуется с квантово-химическими расчетами, проведенными в программе Gaussian 09 W по методу Хартри-Фока в базисе 6-31G.



В спектрах ^1H ЯМР соединений **15** присутствуют сигналы протонов алкильных заместителей при 0.93-2.87 м.д., причем непосредственно связанные с пиридиновым циклом заместители проявляются в более слабом поле. Особенностью спектров ^1H ЯМР являются сигналы протонов карбоксамидной группы проявляющиеся в виде двух синглетов в области 7.72-7.79 и 8.98-9.03 м.д., при этом разница между двумя сигналами составляет более 1 м.д. Такое сильное расхождение сигналов можно объяснить наличием внутримолекулярной водородной связи. Протоны, участвующие в водородной связи, дезэкранированы и в спектрах ^1H ЯМР проявляются в более слабом поле, в данном случае в области 8.98-9.03 м.д. (рисунок 22).

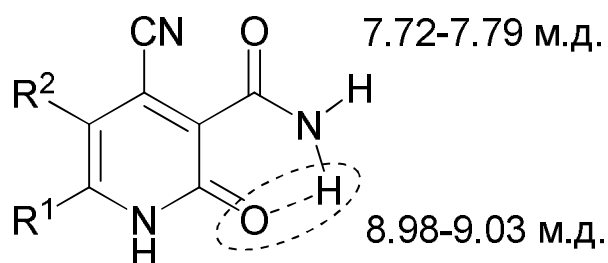


Рисунок 22. Внутримолекулярная водородная связь в соединениях **15а-з**.

Кроме того, в спектрах ^1H ЯМР присутствует уширенный синглет протонов NH-фрагмента пиридинового цикла при 12.65-12.98 м.д. Спектр ^1H ЯМР соединения **15б** представлен на рисунке 23.

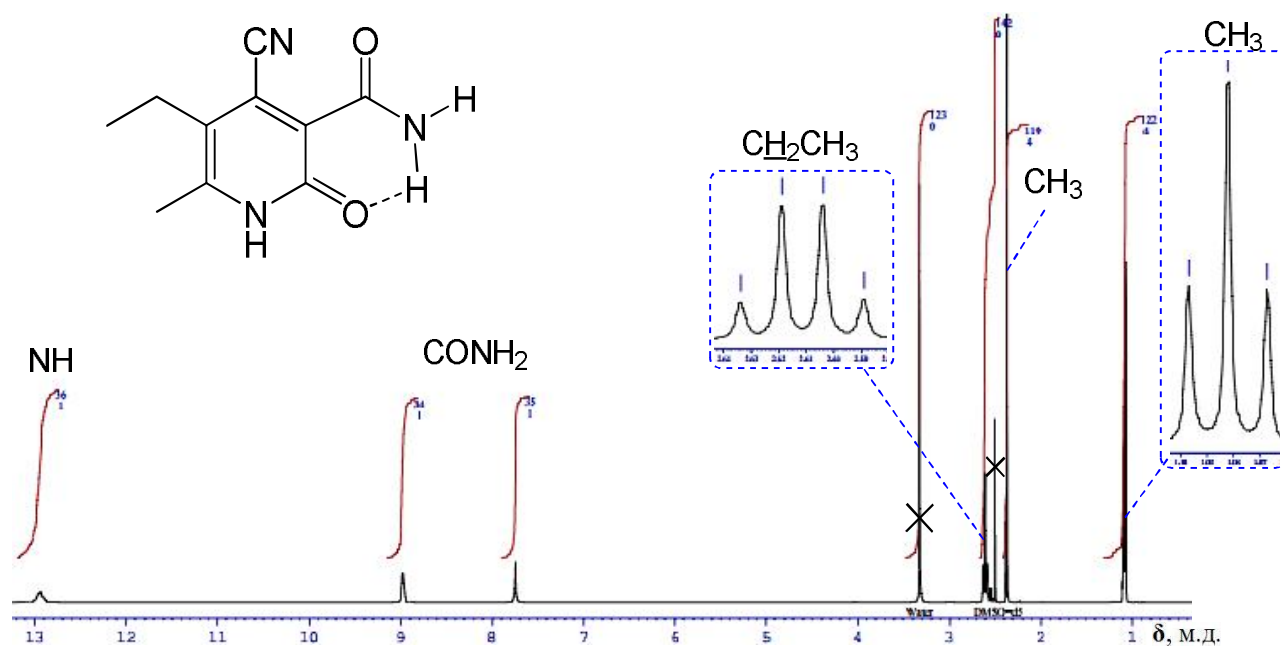


Рисунок 23. Фрагмент спектра ^1H ЯМР соединения **15b** (ДМСО- d_6 , 500.13 МГц).

В спектрах ^{13}C ЯМР наблюдаются сигналы алкильных заместителей, цианогруппы, пиридинового цикла и карбоксаимидной группы. Сигналы спектра ^{13}C ЯМР соединений **15a** сведены в таблицу 13. В масс спектре присутствует сигнал молекулярного иона с интенсивностью 2-100 %.

Таблица 13. Результаты ^{13}C ЯМР спектроскопии (125.76 МГц, ДМСО- d_6) соединения **15a**.

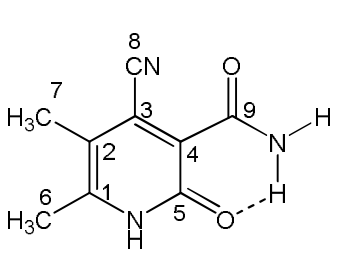
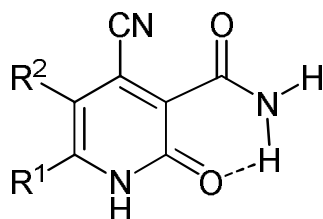
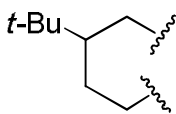
	Атом	δ , м.д.	Атом	δ , м.д.	Атом	δ , м.д.
	C1	149.92	C4	121.37	C7	14.36
	C2	114.37	C5	160.60	C8	115.34
	C3	127.40	C6	17.67	C9	163.34

Таблица 14. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединений **15а-з**.



№	R ¹	R ²	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)
1	2	3	4	5	6
15а	CH ₃	CH ₃	2.17 с (3H, CH ₃), 2.34 с (3H, CH ₃), 7.75 с (1H, CONH ₂), 9.03 с (1H, CONH ₂), 12.98 уш. с (1H, NH).	1686 (C=O), 3163-3312 уш. (NH)	191 (90) [<i>M</i>] ⁺
15б	CH ₃	C ₂ H ₅	1.06-1.11 м (3H, CH ₃), 2.37 с (3H, CH ₃), 2.58-2.64 м (2H, CH ₂), 7.74 с (1H, CONH ₂), 8.97 с (1H, CONH ₂), 12.95 уш. с (1H, NH).	1668 (C=O), 3181-3348 уш. (NH)	205 (100) [<i>M</i>] ⁺
15в	CH ₃	C ₃ H ₇	0.94 т (3H, <i>J</i> 7.3, CH ₃), 1.48 секстет (2H, <i>J</i> 7.5, CH ₂), 2.35 с (3H, CH ₃), 2.56 т (2H, <i>J</i> 7.9, CH ₂), 7.75 с (1H, CONH ₂), 8.96 с (1H, CONH ₂), 12.88 уш. с (1H, NH).	1678 (C=O), 3161-3358 уш. (NH)	219 (59) [<i>M</i>] ⁺
15г	(CH ₂) ₄		1.69-1.75 м (4H, (CH ₂) ₂), 2.56-2.59 м (2H, CH ₂), 2.61-2.64 м (2H, CH ₂), 7.79 д (1H, <i>J</i> 2.9, CONH ₂), 9.03 с (1H, CONH ₂), 12.85 уш. с (1H, NH).	1669 (C=O), 3190-3300 уш. (NH)	217 (69) [<i>M</i>] ⁺
15д	(CH ₂) ₅		1.53-1.63 м (4H (CH ₂) ₂), 1.73-1.80 м (2H, CH ₂), 2.85-2.87 м (4H, (CH ₂) ₂), 7.73 с (1H, CONH ₂), 8.98 с (1H, CONH ₂), 12.98 уш. с (1H, NH).	1682 (C=O), 3180-3325 уш. (NH)	231 (40) [<i>M</i>] ⁺
15е	(CH ₂) ₆		1.74-1.81 м (6H, (CH ₂) ₃), 2.51-2.53 м (2H, CH ₂), 2.83-2.87 м (4H, (CH ₂) ₂), 7.72 с (1H, CONH ₂), 8.99 с (1H, CONH ₂), 12.98 с (1H, NH).	1677 (C=O), 3163-3325 уш. (NH)	245 (2) [<i>M</i>] ⁺
15ж			1.04 д (3H, <i>J</i> 6.5, CH ₃), 1.28-1.38 м (1H, CHCH ₃), 1.76-1.83 м (2H, CH ₂), 2.13 дд (1H, <i>J</i> 16.3, 10.3, CHCH ₂), 2.65-2.69 м (2H, CH ₂), 2.73 дд (1H, <i>J</i> 16.3, 5.1, CH ₂), 7.77 д (1H, <i>J</i> 2.9, CONH ₂), 9.02 с (1H, CONH ₂), 12.86 уш. с (1H, NH)	1688 (C=O), 3248-3372 уш. (NH)	231 (9) [<i>M</i>] ⁺

1	2	3	4	5	6
15з			0.93 с (9H, <i>t</i> -Bu), 1.21-1.29 м (1H, CH ₂), 1.37-1.45 м (1H, CH ₂), 1.92-1.96 м (1H, <i>t</i> -BuCH ₂), 2.19-2.28 м (1H, CH ₂), 2.59-2.68 м (1H, CH ₂), 2.71-2.73 м (2H, CH ₂), 7.76 д (1H, <i>J</i> 2.6, CONH ₂), 9.02 с (1H, CONH ₂), 12.85 уш. с (1H, NH)	1686 (C=O), 3153-3332 уш. (NH)	273 (16) [M] ⁺

В спектре НМВС наиболее информативным является корреляционный пик химического сдвига протона карбоксамидной группы (7.75 м.д.) и β-пиридинового углерода C4 (121.37 м.д.) пиридинового кольца, в то же время сдвиг этого протона не дает корреляции на сдвиг углерода C3 (127.40 м.д.) пиридинового кольца. Также в спектре НМВС присутствуют корреляционные пики протонов алкильных заместителей на углероды пиридинового цикла C1, C2 и C3. НМВС спектр соединения **15а** представлен на рисунке 24, корреляционные сигналы НМВС спектра карбоксамида **15а** – на рисунке 25.

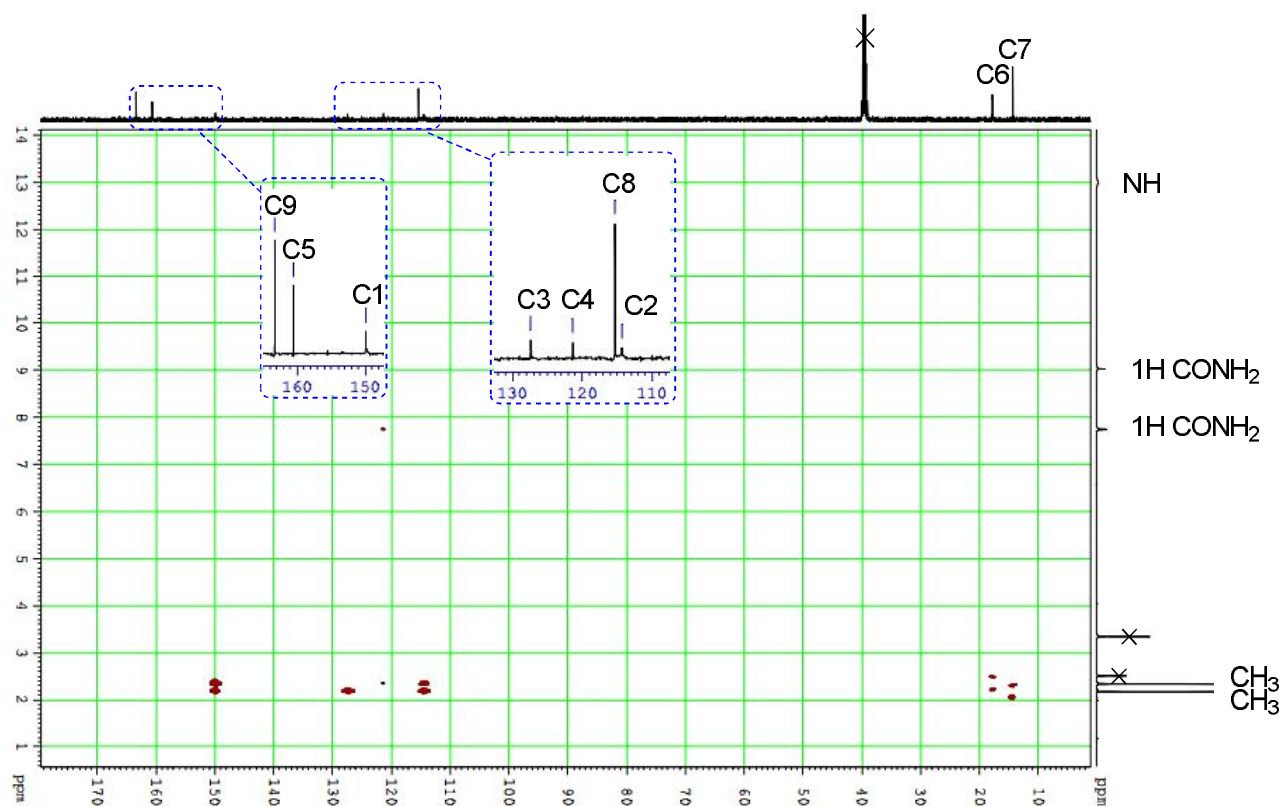


Рисунок 24. Спектр НМВС {1H–13C} соединения **15а** (DMSO-*d*₆, 500.13 МГц).

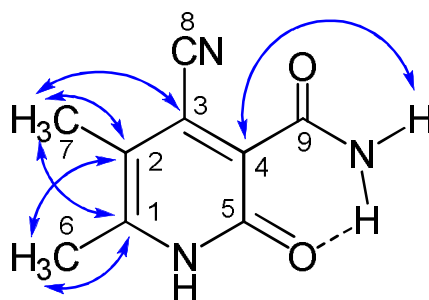
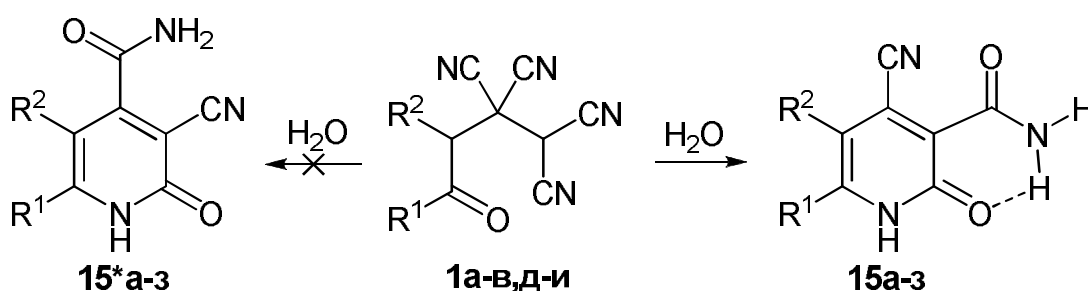


Рисунок 25. Наблюдаемые корреляционные сигналы спектра НМВС { ^1H – ^{13}C } соединения **15a**.

Таким образом, на основании спектральных данных можно утверждать, что карбоксамидная группа находится в 3-ем положении пиридинового цикла, то есть образование альтернативной структуры **15*** не происходит (схема 24).

Схема 24



Соотношение образующихся соединений **2** и **15** (схема 22) было установлено с помощью интегрирования двух однотипных сигналов ЯМР ^1H спектров смеси, полученной после упаривании реакционной массы (в данном случае в качестве органического растворителя был использован этилацетат). Спектр ^1H ЯМР смеси соединения **2a** и **15a** представлен на рисунке 26.

Исходя из полученных данных и того, что выход каждого соединения никогда не превышает 50% можно предположить, что в ходе взаимодействия тетрацианоалканонов **1a-в,д-и** с водой всегда образуется приблизительно равное количество дикарбонитрила **2** и карбоксамида **15**. Следовательно, на направление взаимодействия ТЦА с водой в «нейтральной среде» оказывают влияние стереохимические особенности процесса.

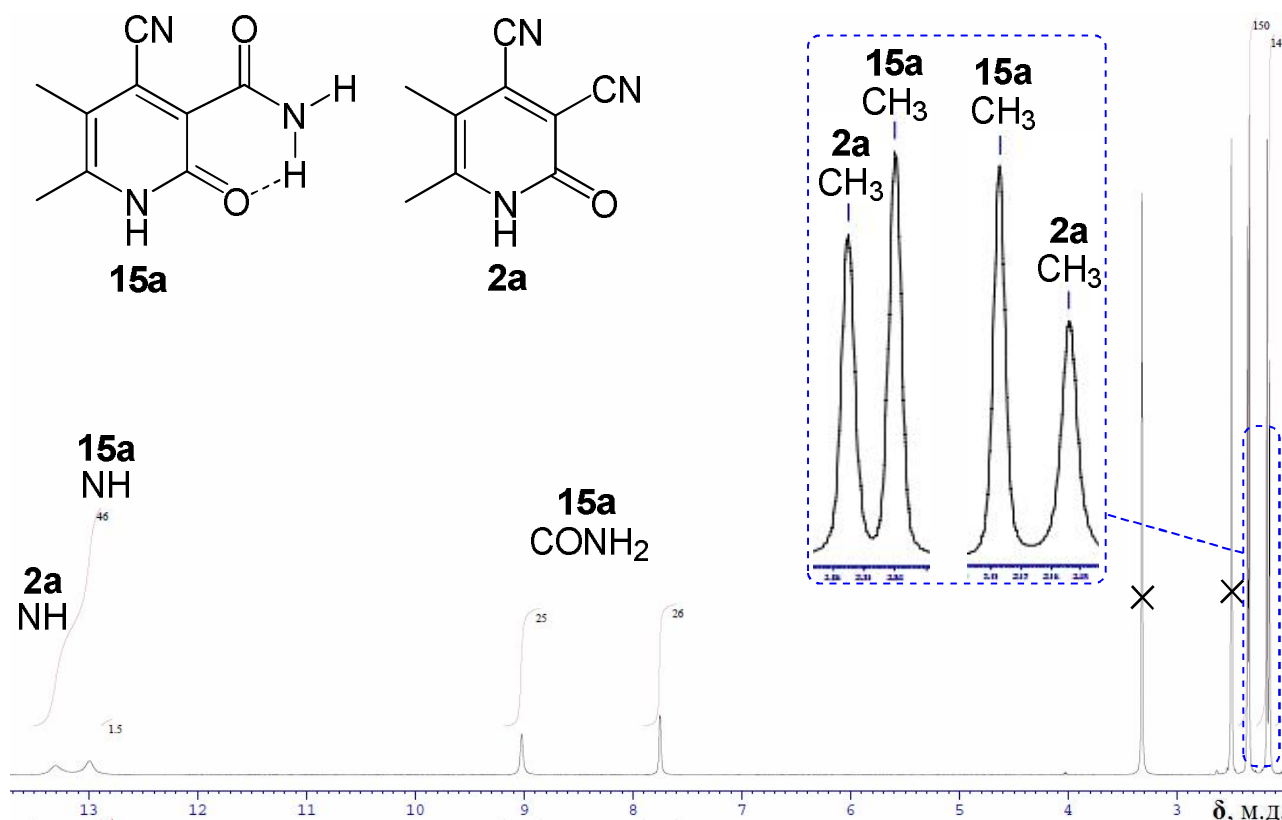
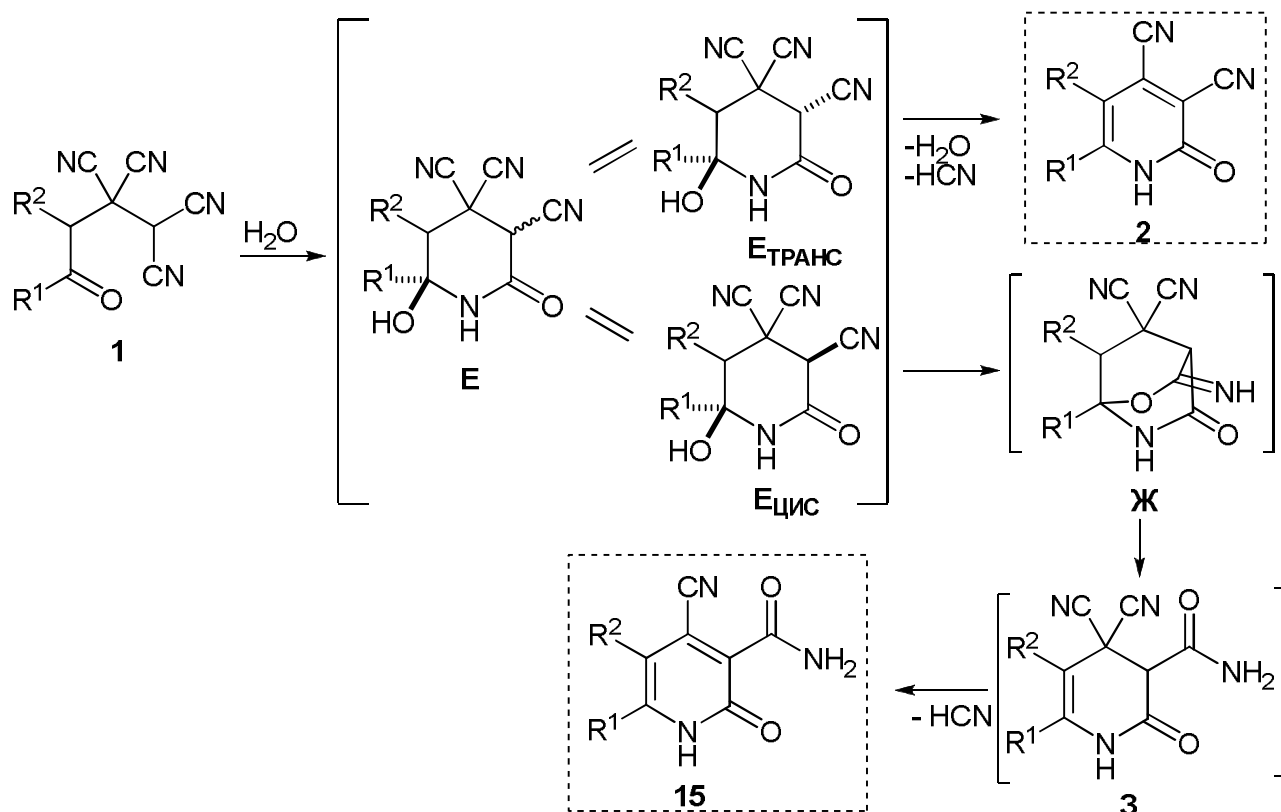


Рисунок 26. Фрагмент спектра ^1H ЯМР смеси соединений **2a** и **15a** (ДМСО- d_6 , 500.13 МГц).

На основании того, что представленные на схеме 22 превращения проводились в мягких условиях, мы считаем маловероятным процесс прямого присоединения воды к цианогруппе (схема 2, путь 2). Можно предположить, что до дикарбонитрила **2** реакция идет в соответствии со схемой 2 (путь 1, путь 3), а карбоксамид **15** образуется в результате повторения процессов В→Д для второй терминальной γ -цианогруппы. Однако такое предположение не объясняет причину образования дикарбонитрилов **2** и карбоксамидов **15** в приблизительно равном соотношении. В то же время, в ходе превращения, описанного на схеме 2 п. 2.2, возможно образование двух диастереомерных изомеров интермедиата **Е**. На основании вышесказанного для данного взаимодействия можно предложить следующую схему 25. В интермедиате **Е** цианогруппа в 3-ем положении и гидроксигруппа в 6-ом положении пиперидинового цикла могут равновероятно располагаться относительно друг друга в цис- и транс-положениях. Если формируется интермедиат **Е**_{транс}, то взаимодействие между этими группами невозможно.



Тогда процессы дегидратации и дегидроцианирования завершают образование дикарбонитрила **2**. В случае, если гидроксигруппы и цианогруппы находятся в цис-положении, то результатом их внутримолекулярного взаимодействия из **Е_{цис}** будет бицикл **Ж**. Последующая дециклизация иминопиранового цикла интермедиата **Ж** и дегидроцианирование интермедиата **3** формируют карбоксамида **15**.

Стоит отметить, что для образования карбоксамида **15** на схеме 25 необходимо, чтобы интермедиат **Е_{цис}** из энергетически выгодной конформации «кресло» **Е_{кресло}** переходил в менее выгодную конформацию «ванны» **Е_{ванна}** (рисунок 27).

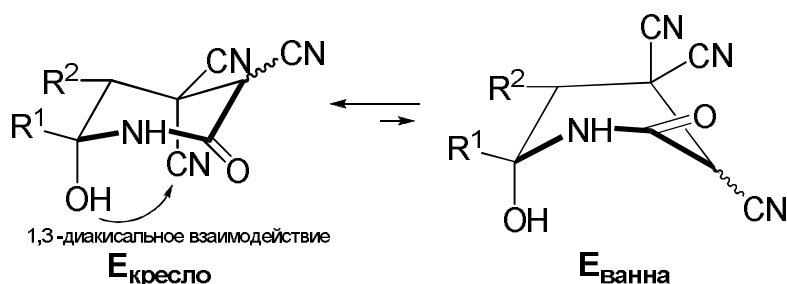
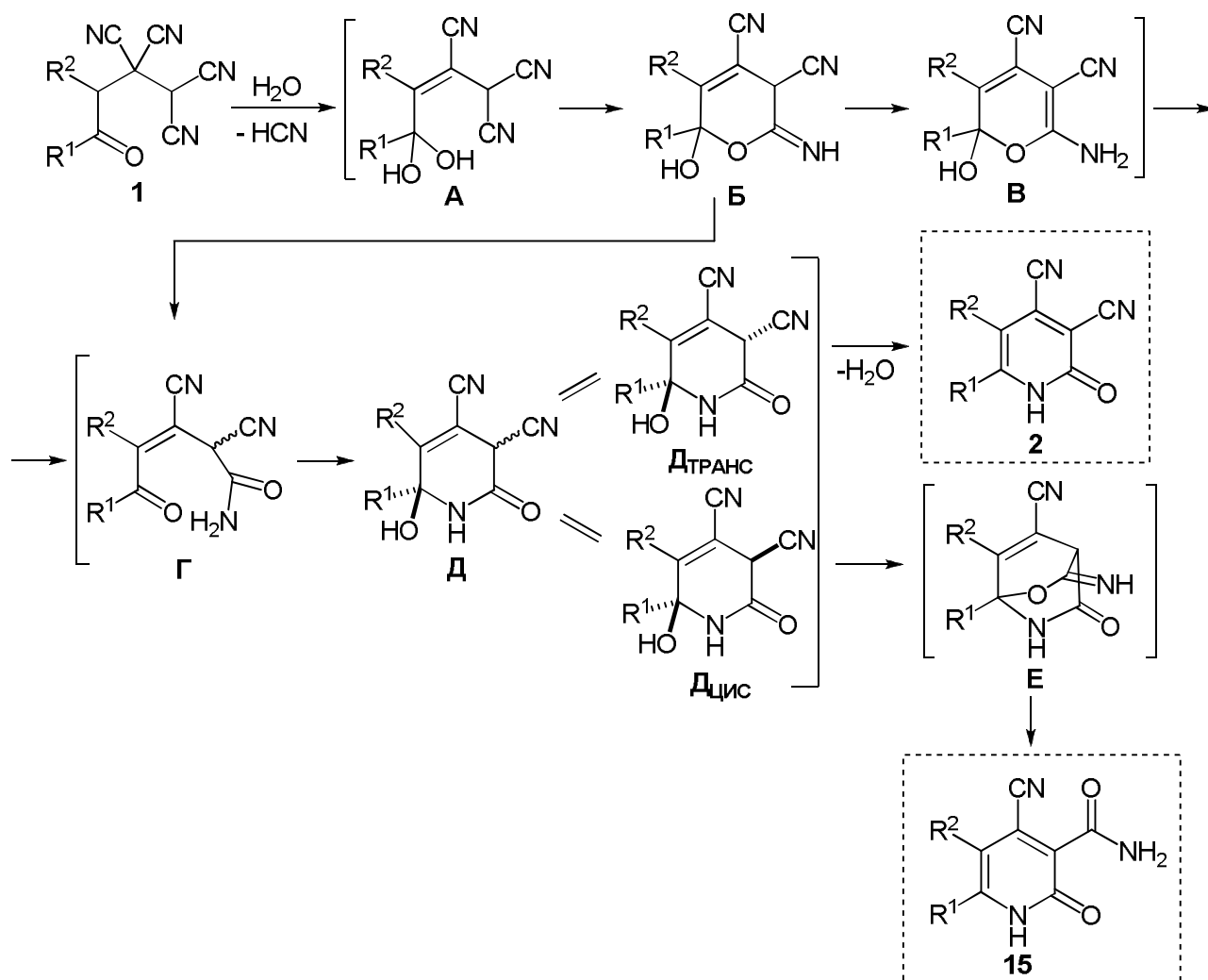


Рисунок 27. Конформации интермедиата **Е** (схема 25).

При этом конформация **Е_{кресло}** благоприятствует 1,3-диаксиальному взаимодействию гидрокси- и цианогрупп (аналогично процессу на схеме 4), которое в данном процессе не осуществляется.

На основании вышеизложенного конформационного анализа для объяснения причины образования двух продуктов реакции в равном соотношении предложена следующая схема превращений (схема 26).

Схема 26



На первой стадии, в результате процессов дегидроцианирования и присоединения воды, получается α -диол **A**. Последующая циклизация до пирана **Б**, изомеризация в интермедиат **В** и дециклизация приводят к формированию амида **Г**, который также может образовываться непосредственно из иминопирана **Б**. Амид **Г** получается в виде рацемической смеси, поэтому дальнейшая его гетероциклизация приведет к диастереомерной смеси пиперидинов **Д_{цис}** и **Д_{транс}** с различным пространственным

расположением 1,4-гидрокси- и цианогрупп в соотношении 50:50. Для **Д_{ТРАНС}** взаимодействие между этими группами невозможно, поэтому в результате ароматизации за счет дегидратации образуется дикарбонитрил **2**. В интермедиате **Д_{ЦИС}** происходит 1,4-взаимодействие между гидроксигруппой и цианогруппой, приводящее к бициклу **3**, дальнейшие процессы дециклизации и ароматизации которого завершают формирование карбоксамида **15**.

Наглядно вероятность 1,4-взаимодействия гидроксигруппы и цианогруппы можно показать с помощью конформации «ванна» для интермедиатов **Д_{ЦИС}** и **Д_{ТРАНС}** (рисунок 28).

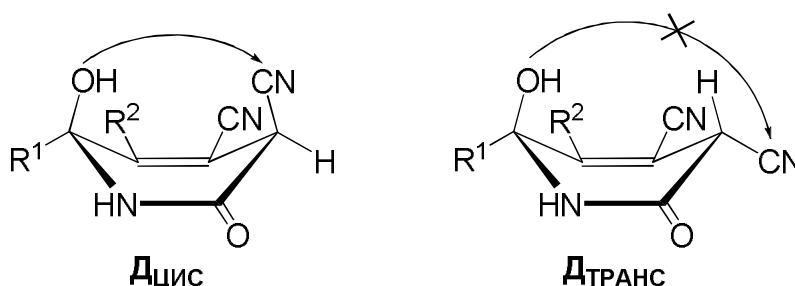


Рисунок 28. Конформации интермедиата **Д** (схема 26).

Конформационный анализ интермедиата **Д_{ЦИС}** показал, что наиболее выгодным состоянием является **Д_{ЦИС}** (рисунок 29), в котором гидроксигруппа и цианогруппа сближены, так как в случае **Д_{ЦИС}^{*}** возникает торсионное напряжение между цианогруппами в 3-ем и 4-ом положениях, что наглядно изображено проекциями Ньюмена.

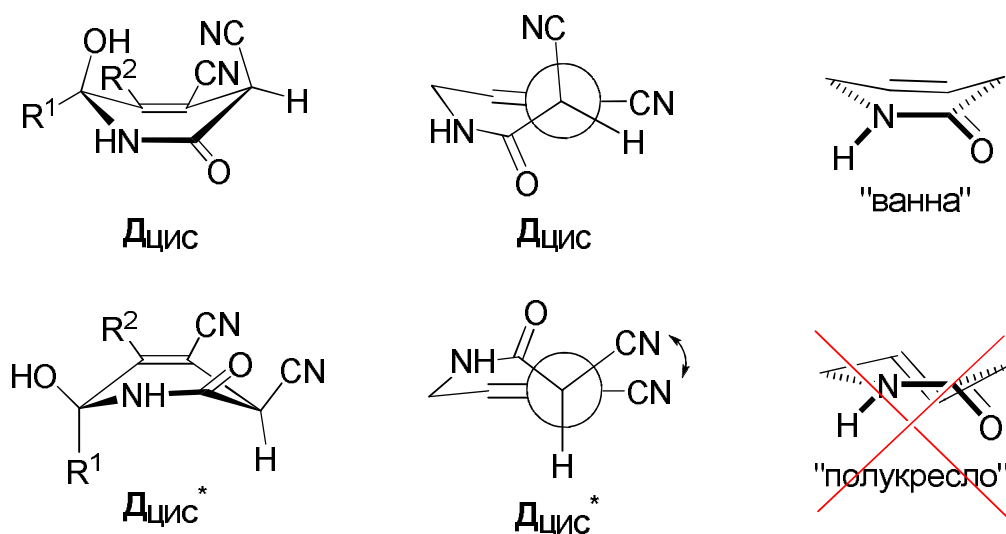


Рисунок 29. Конформационный анализ интермедиата **Д** (схема 26).

Для снятия торсионного напряжения конформация «полукресло» в этом случае невозможна, ввиду появления «скрученной» кратной связи.

Компьютерные расчеты минимизации энергии построенной молекулы и общей стерической энергии, проведенные методами молекулярной механики (ММ2) и молекулярной динамики в программе ChemOffice Chembio3D ultra, показали, что в интермедиате Д (схема 26) расстояние между гидроксигруппой и цианогруппой составляет 3.2 Å, а наиболее выгодной является конформация «ванна» (рисунок 30).

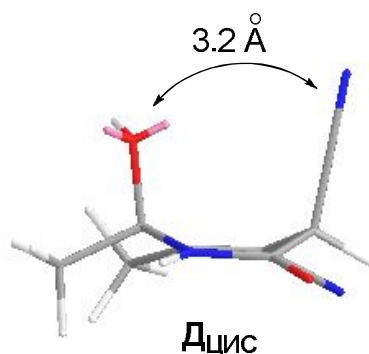
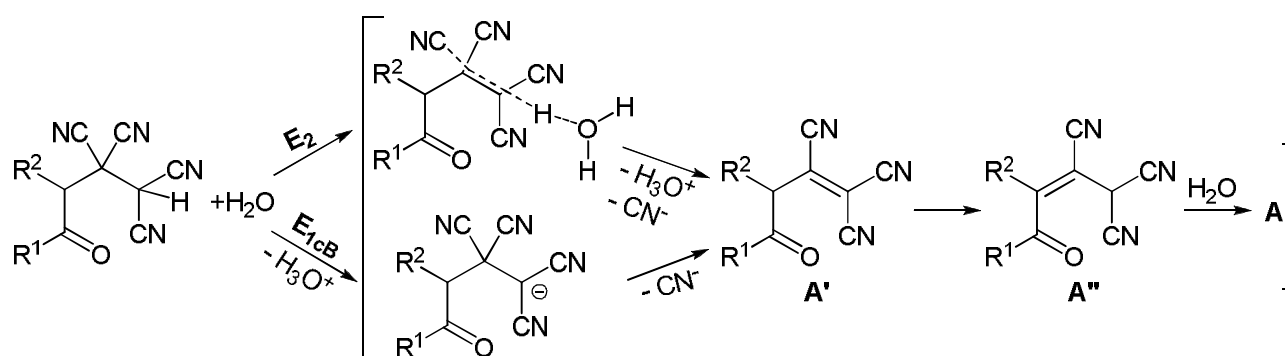


Рисунок 30. Результаты компьютерных расчетов интермедиата Д.

Образование интермедиата А включает в себя процесс дегидроцианирования, который осуществляется в ходе реакции элиминирования по механизму E_2 или E_{1cB} (схема 27).

Схема 27



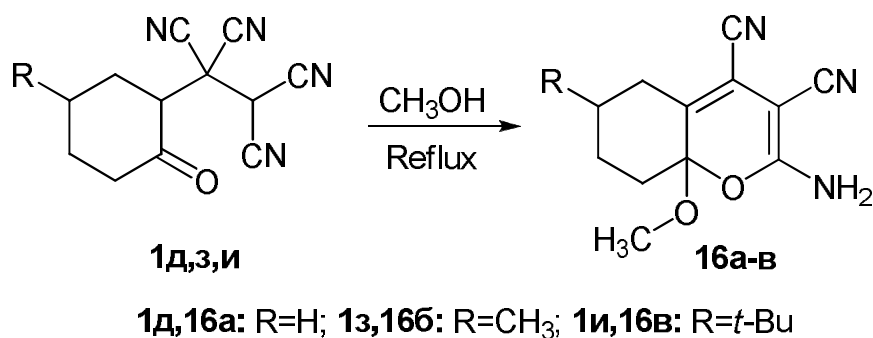
Наличие ионизирующего растворителя и электроноакцепторных цианогрупп, стабилизирующих анион, способствуют элиминированию по механизму E_{1cB} . Образующийся интермедиат А' изомеризуется в более стабильный сопряженный непредельный кетонитрил А''. Наличие

электроноакцепторных групп в последнем облегчает присоединение воды, результатом которого становится диол **A**.

Для доказательства предложенной схемы 26 взаимодействия ТЦА с водой было проведено исследование с использованием метанола. Данный О-нуклеофил удобно применять вместо воды для установления пути реакции, так как потенциально образующиеся интермедиаты – аналоги промежуточных структур на схеме 26, вместо гидроксила с подвижным протоном, будут содержать метоксигруппу. Ввиду меньшей активности метоксигруппы появляется возможность выделения промежуточных соединений, обусловленная их большей стабильностью.

Подтверждением нашего предположения является синтез 2-амино-8а-метокси-6,7,8,8а-тетрагидро-5H-хромен-3,4-дикарбонитрилов **16а-в** – структурных аналогов интермедиата **B** (схема 26), образующихся с выходом 72-95% при кипячении ТЦА **1д,з,и** в метаноле (схема 28) [112, 113].

Схема 28



Строение соединения **16а** доказано с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла (рисунок 31), а соединений **16б,в** – соотнесением спектральных данных ИК, ¹H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии со спектральными характеристиками соединения **16а** (таблица 15). Для ИК спектров соединений **16** свойственно присутствие полос поглощения, характерных для сопряженной цианогруппы при 2194-2198 см⁻¹ и валентных колебаний NH-связей в области 3186-3323 см⁻¹. Особенностью спектров ¹H ЯМР являются сигналы протонов NH₂-группы при 7.79-7.81 м.д. и CH₃O-группы при 3.17-3.18 м.д. Спектр ¹H ЯМР соединения **16а** представлен на

рисунке 32. Для масс спектров характерно наличие сигнала молекулярного иона интенсивностью 22-90%.

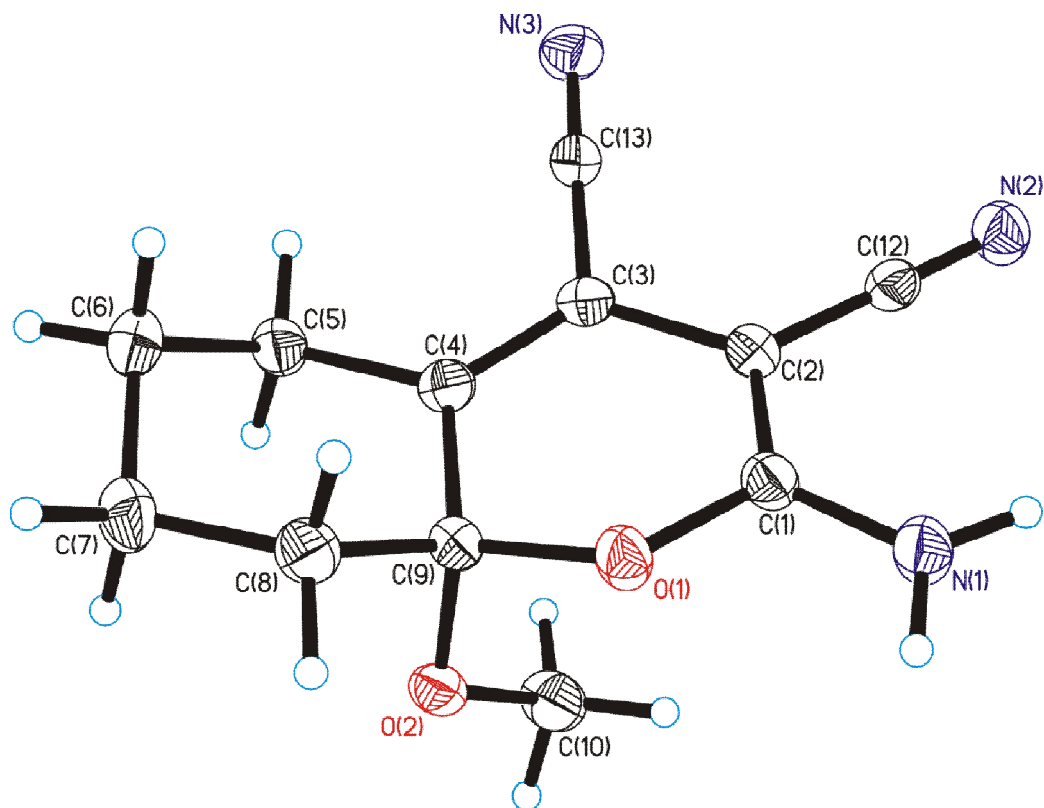
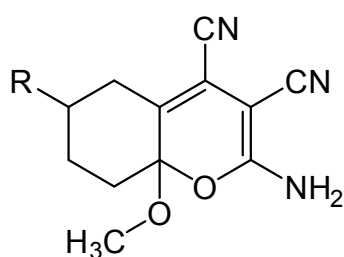


Рисунок 31. Молекулярная структура соединения **16a**.

Таблица 15. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединений **16a-в**.



№	R	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; J , Гц	ИК спектр, ν , см^{-1}	Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)
1	2	3	4	5
16a	H	1.34-1.41 м (1H, CH_2), 1.46-1.56 м (1H, CH_2), 1.67-1.74 м (2H, CH_2), 1.75-1.81 м (1H, CH_2), 2.15-2.28 м (2H, CH_2), 2.60-2.65 м (1H, CH_2), 3.18 с (3H, OCH_3), 7.81 с (2H, NH_2).	2198 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3196-3316 (NH)	231 (90) $[M]^+$

1	2	3	4	5
16б	CH ₃	0.94 д (3H, <i>J</i> 6.4, CH ₃), 1.22-1.29 м (1H, CH ₂), 1.58-1.67 м (2H, CH ₂), 1.79 тд (1H, <i>J</i> 3.8, 13.6, CH ₂), 1.91-1.98 м (1H, CH), 2.17 дт (1H, <i>J</i> 3.1, 13.5, CH ₂), 2.57-2.62 м (1H, CH ₂), 3.17 с (3H, OCH ₃), 7.81 с (2H, NH ₂).	2195 (C≡N), 3186-3323 (NH)	245 (22) [M] ⁺
16в	<i>t</i> -Bu	0.87 с (9H, C(CH ₃) ₃), 1.26-1.31 м (2H, CH ₂), 1.72-1.77 м (2H, CH ₂), 1.98-2.04 м (1H, CH ₂), 2.20-2.24 м (1H, CH), 2.66-2.70 м (1H, CH ₂), 3.17 с (3H, OCH ₃), 7.79 с (2H, NH ₂).	2194 (C≡N), 3220-3315 (NH)	287 (22) [M] ⁺

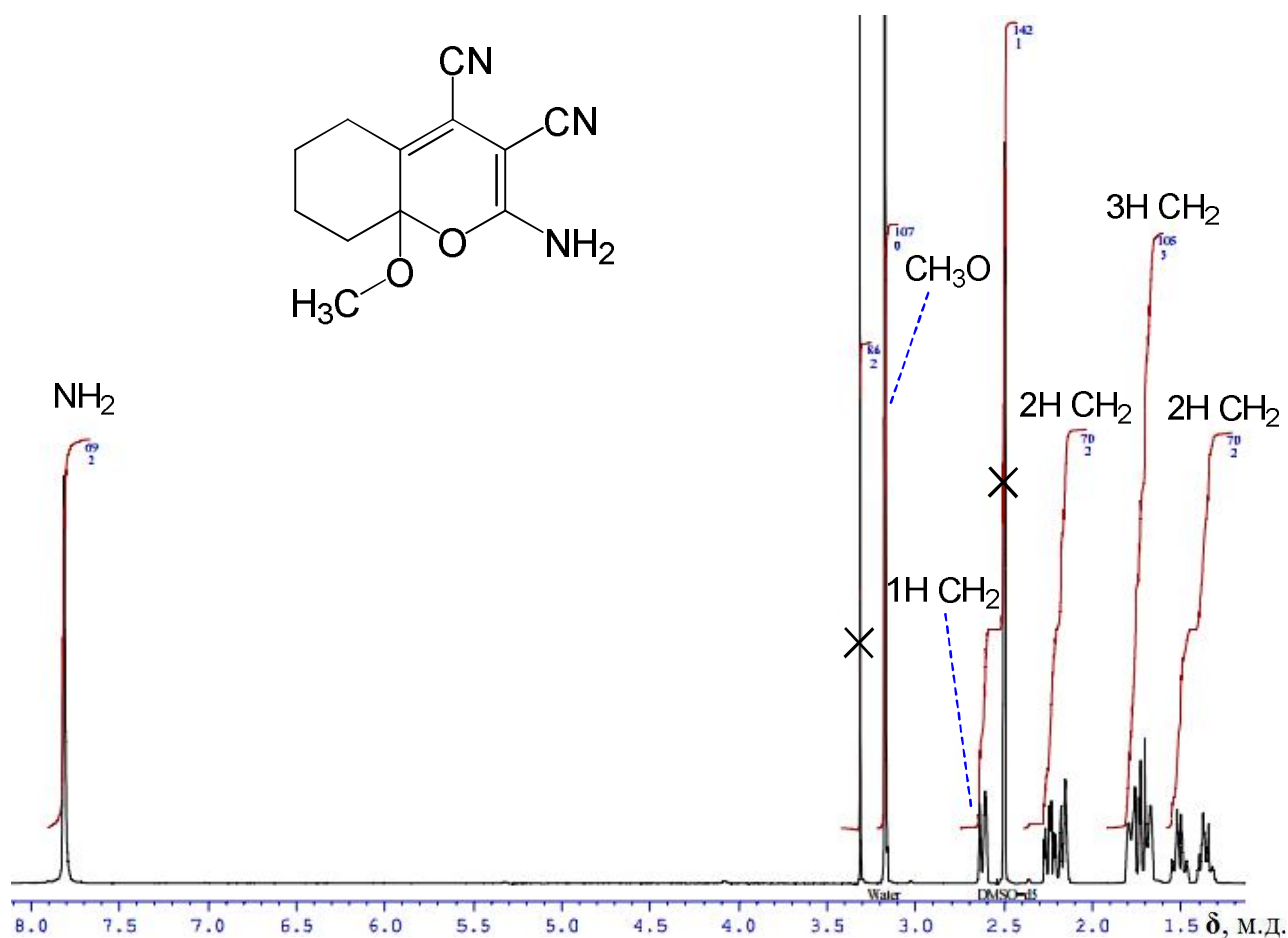
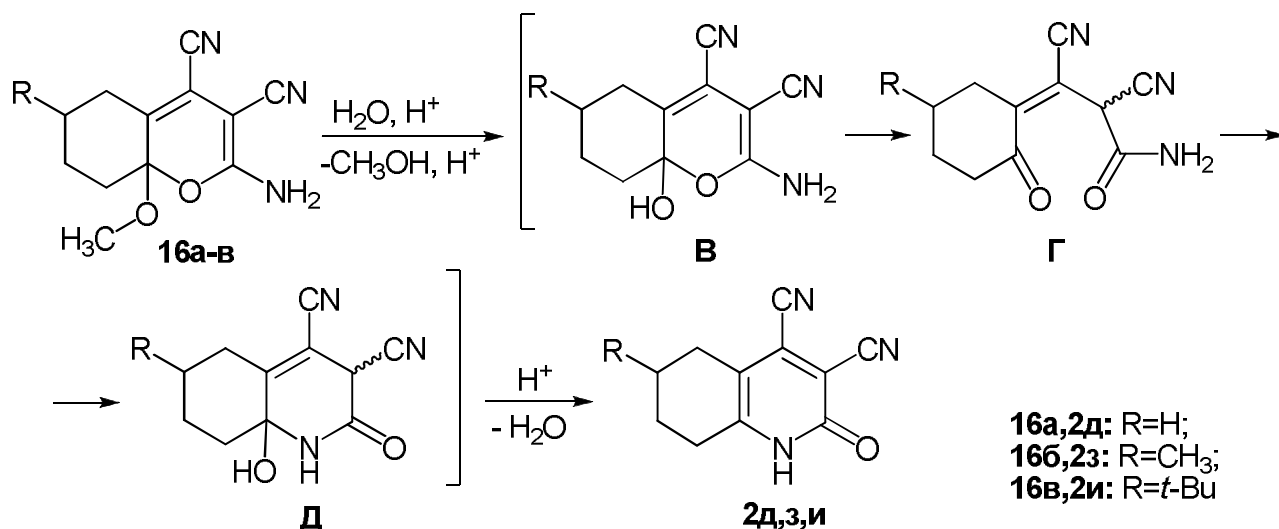


Рисунок 32. Фрагмент спектра ¹H ЯМР соединения **16а** (DMSO-*d*₆, 500.13 МГц).

Расположение метокси-группы во втором положении пиранового цикла однозначно подтверждает, что присоединение метанола идет по карбонильной группе. Образование 2*H*-пиранов **16** косвенно доказывает, что процесс дегидроцианирования осуществляется до формирования карбоксамида **Г** на схеме 26, а не наоборот – изначально образуется интермедиат **Е** (схема 25), который затем может отщеплять молекулу синильной кислоты.

Кроме того, превращение метоксипиран-3,4-дикарбонитрилов **16а-в** при гидролизе в кислой среде в соединения **2д,з,и** с выходом 82-95% (схема 29), дополнительно подтверждает предположение путей превращений ТЦА с водой, представленных на схеме 26.

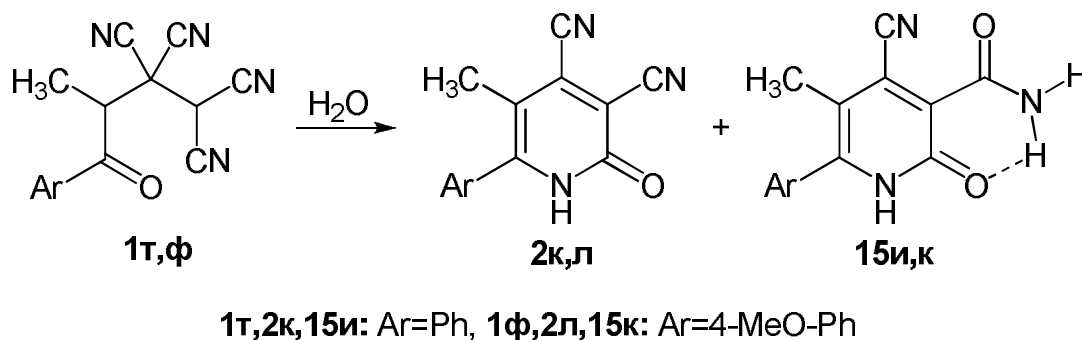
Схема 29



В кислых условиях процесс дегидратации (схема 2) проходит значительно быстрее, чем процесс 1,4-взаимодействия между гидроксигруппой и цианогруппой. Поэтому при гидролизе 2-метоксипиранов **16а-в** образование карбоксамидов **15** не наблюдается, происходит формирование только дикарбонитрилов **2**.

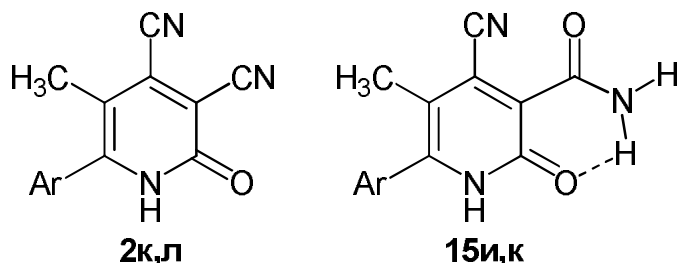
Жирноароматические тетрацианоалканоны **1т,ф** при взаимодействии с водой в отсутствие катализатора приводят к образованию дикарбонитрилов **2к,л** и карбоксамидов **15и,к**. Однако соотношение образующихся соединений **2:15** не 50:50, как в случае алифатических ТЦА, а 80:20 для 3-метил-4-оксо-4-фенилбутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1т** и 90:10 для 4-(4-метоксифенил)-3-метил-4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1ф** (схема 30).

Схема 30



Структура соединений **2к,л** и **15и,к** доказана методами ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии (таблица 16).

Таблица 16. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединений **2к,л** и **15и,к**.



№	Ar	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см^{-1}	Масс спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)
2к	Ph	2.13 с (3H, CH ₃), 7.50-7.52 м (2H, Ph), 7.55-7.58 м (3H, Ph), 13.38 уш. с (1H, NH)	1661 (C=O), 2222 (C≡N), 3246 (NH)	235 (58) [M] ⁺
2л	4-MeO-Ph	2.16 с (3H, CH ₃), 3.84 с (3H, OCH ₃), 7.10 д (2H, <i>J</i> 8.8, Ph), 7.48 д (2H, <i>J</i> 8.7, Ph), 13.27 уш. с (1H, NH)	1666 (C=O), 2228 (C≡N), 3264 (NH)	265 (64) [M] ⁺
15и	Ph	2.11 с (3H, CH ₃), 7.48-7.50 м (2H, Ph), 7.53-7.54 м (3H, Ph), 7.87 с (1H, CONH ₂), 8.96 с (1H, CONH ₂), 13.02 уш. с (1H, NH)	1673 (C=O), 3163-3326 уш. (NH)	253 (34) [M] ⁺
15к	4-MeO-Ph	2.14 с (3H, CH ₃), 3.83 с (3H, OCH ₃), 7.08 д (2H, <i>J</i> 8.8, Ph), 7.45 д (2H, <i>J</i> 8.8, Ph), 7.83 с (1H, CONH ₂), 8.98 с (1H, CONH ₂), 12.97 уш. с (1H, NH)	1669 (C=O), 3181-3357 (NH)	283 (11) [M] ⁺

Изменение соотношения образующихся соединений в пользу соединений **2к,л** можно объяснить формированием цепи сопряжения кратных связей с участием ароматического заместителя в случае отщепления воды от интермедиата Д на схеме 26. Поэтому такой процесс реализуется легче, чем внутримолекулярное 1,4-взаимодействие гидроксид- и цианогрупп.

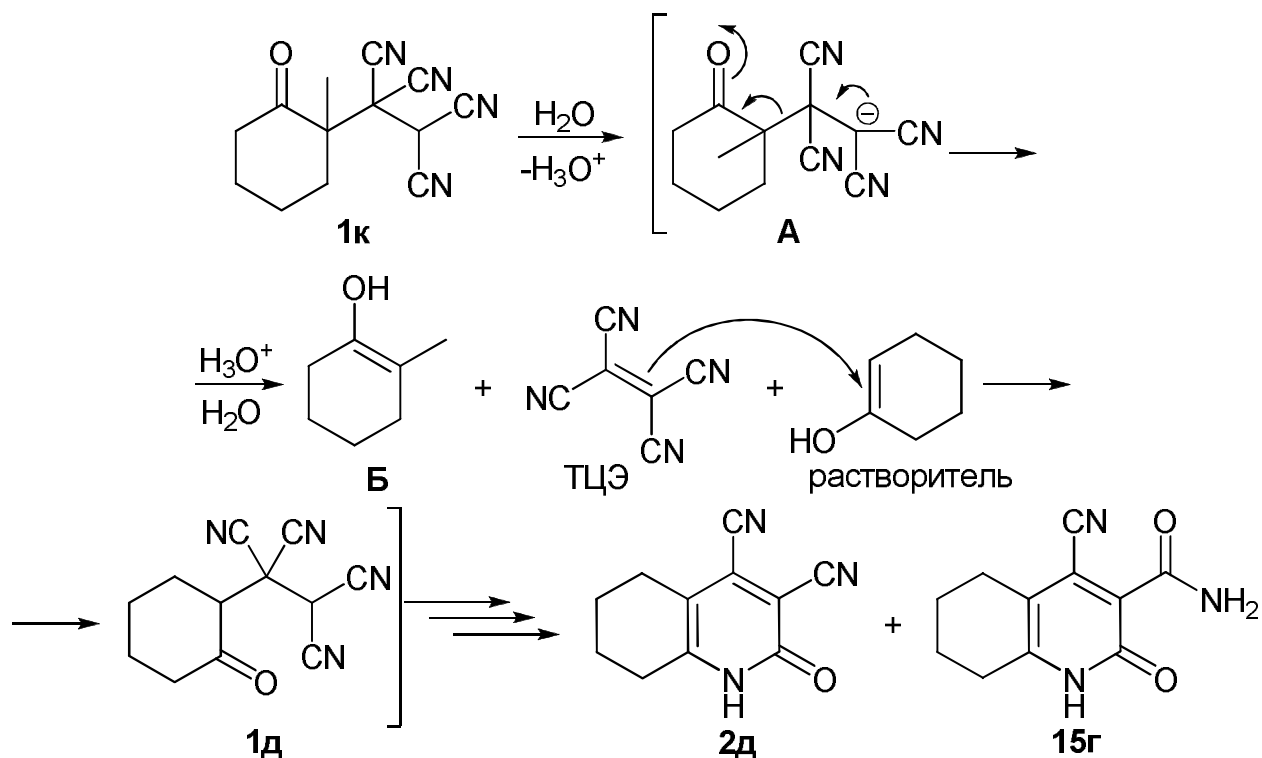
Взаимодействие с водой 3,3-дизамещенных ($\text{R}^2, \text{R}^3 \neq \text{H}$) тетрацианоалканов, в молекуле которых торсионное напряжение связи $(\text{CH}_3)\text{C}-\text{C}(\text{CN})_2$ больше, чем в молекуле 3-монозамещенных ($\text{R}^3 = \text{H}$), приводит, как и в случае взаимодействия тетрацианоэтилированного 2-

метилциклогексанона с метанолятом натрия, к снятию такого напряжения за счет процесса дететрацианоэтилирования.

Так, кипячение 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1к** в смеси «вода – циклогексанон» в соотношении 1:2 в течение 20 минут приводит к образованию 2-оксо-4-циано-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамида **15г** с выходом 31% (схема 31).

Данное взаимодействие до енола **Б** (схема 31), происходит, по-видимому, аналогично процессу взаимодействия ТЦА с метанолятом натрия в среде абсолютного метанола (схема 20). На первой стадии под действием воды, как слабого основания, происходит отщепление протона СН-кислотного центра с формированием карбаниона **А**. Затем осуществляется дететрацианоэтилирование с образованием енола **Б** и молекулы ТЦЭ. Далее, ввиду того, что реакция проводится в избытке циклогексанона, реализуется альтернативный процесс присоединения тетрацианоэтилена к молекуле растворителя. Последующие, подобные схеме 26, процессы завершают формирование карбоксамида **15г** и дикарбонитрила **2д**.

Схема 31

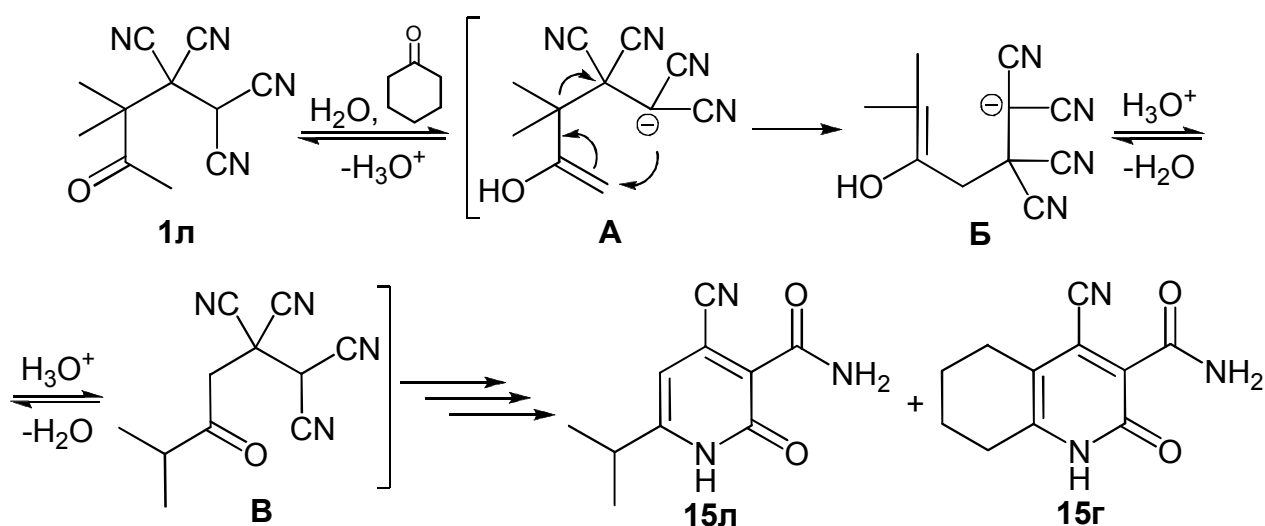


Структура соединения **15г** доказана с помощью ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии, результаты которых совпадают с данными, полученными при анализе соединения **15г**, синтезированного путем взаимодействия тетрацианоэтилированного циклогексанона с водой (таблица 14).

Иные результаты были получены при взаимодействии 3,3-диметил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1л** в смеси воды и циклогексанона в соотношении 1:2. В данном случае соединение **15г** формируется только в виде примеси, тогда как мажорным является 6-изопропил-2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид **15л**, образующийся с выходом 29% (схема 32). Соотношение **15г**:**15л** составляет 1:6. Примесь соединения **15г** от **15л** отделить не удалось ввиду схожей растворимости соединений (рисунок 33).

Образование соединения **15л**, несмотря на многократный избыток циклогексанона по отношению к ТЦА **1л** в реакционной массе, осуществляется, по-видимому, в результате внутримолекулярной перегруппировки.

Схема 32



Тетрацианоалканон **1л**, под действием слабого основания – воды, отщепляет протон СН-кислотного центра с формированием карбаниона **A**. Дальнейшая 2,3-сигматропная перегруппировка, осуществляющаяся в условиях термического превращения, приводит к интермедиату **Б**, в котором тетрацианоэтильный фрагмент присоединен к α -метиновому звену 3-метилбутан-2-она. Нейтрализация интермедиата **Б** приводит к интермедиату **В**.

Авторами [12] показана возможность селективного образования подобных интермедиату **В** тетрацианоалканонов, реализующаяся в среде слабых оснований – спиртов. Последующие, аналогичные схеме 26 процессы завершают формирование карбоксиамида **15л**.

Структура соединения **15л** доказана с помощью ^1H ЯМР спектроскопии и хромато-масс спектрометрии смеси соединений **15л** и **15г** (таблица 17). В спектре ^1H ЯМР карбоксиамида **15л** присутствуют сигналы протона NH-фрагмента пиридинового цикла при 12.84 м.д. в виде уширенного синглета, протонов карбоксиамидной группы при 8.91 и 7.81, протона пиридинового цикла при 6.60 м.д., протона $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ в виде гептета при 2.89 и протонов $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ в виде дублета при 1.22 м.д. Спектр ^1H ЯМР смеси соединений **15л** и **15г** представлен на рисунке 33. В масс спектре присутствует молекулярный ион с интенсивностью 31%.

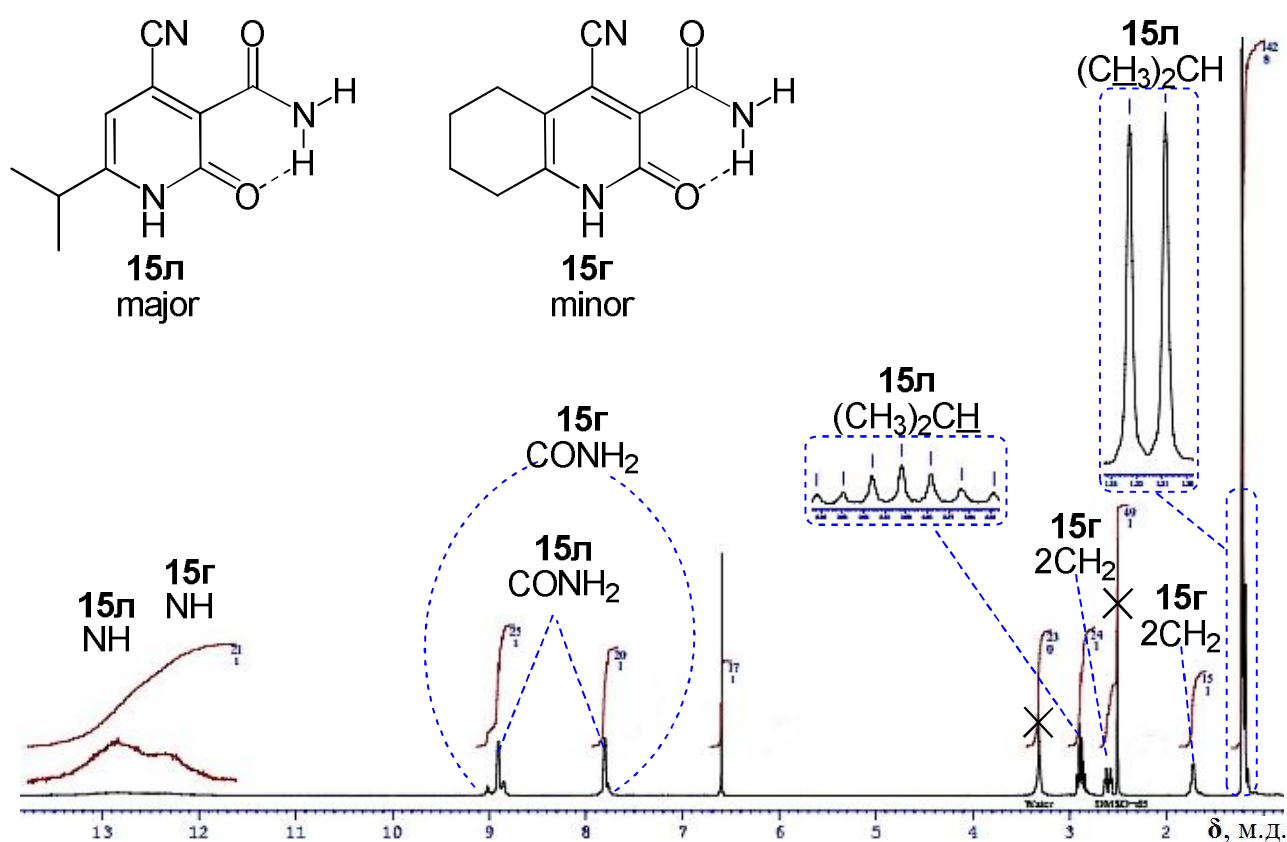
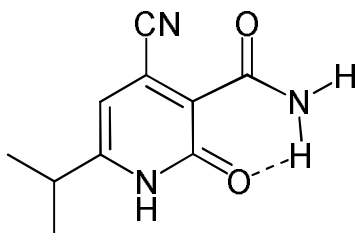


Рисунок 33. Фрагмент спектра ^1H ЯМР смеси соединений **15л** и **15г** (ДМСО- d_6 , 500.13 МГц).

Таблица 17. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединения **15л**.



№	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; J , Гц	Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)
15л	1.22 д (6H, J 6.9, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.89 гептет (1H, J 6.9, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 6.60 с (1H, CH), 7.81 с (1H, CONH_2), 8.91 с (1H, CONH_2), 12.84 уш. с (1H, NH).	205 (31) $[M]^+$

Стоит отметить, что соединения **15**, как и соединения **2** (п. 2.2), обладают флуоресцентными свойствами, подробное описание которых приведено в п. 2.9.

Исходя из структуры дикарбонитрилов **2** и карбоксамидов **15**, можно предположить образование последних из соединений **2** в результате прямого гидролиза цианогруппы. Кроме того, сочетание заместителей, в частности наличие оксо-группы во втором положении цикла, а также акцепторных групп обуславливает уникальные фотофизические свойства таких молекул. С целью исследования возможности образования карбоксамидов **15** из дикарбонитрилов **2**, а также изучения флуоресцентных свойств (п. 2.9) модифицированных пиридинов, были подобраны условия для гидролиза функциональных групп соединений **2** и **15**.

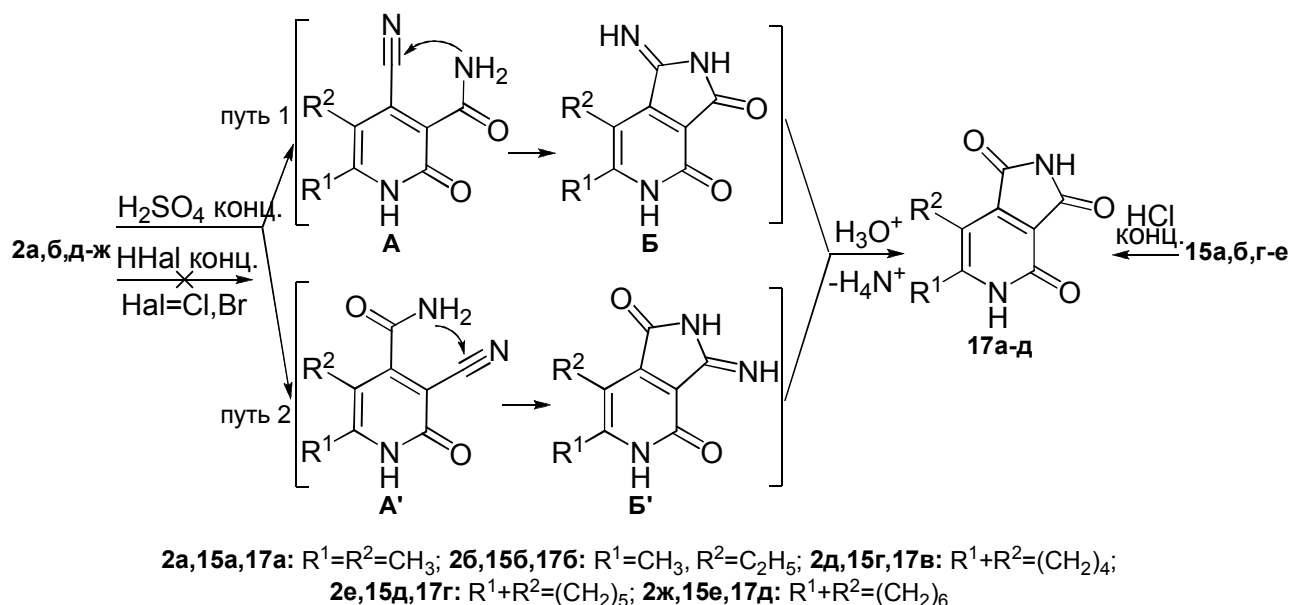
В ходе исследования реализовать превращение дикарбонитрилов **2** до карбоксамидов **15** в различных условиях не удалось. Данный факт, наряду с образованием метоксипиран-3,4-дикарбонитрилов **16** (схема 28), косвенно подтверждает возможность образования карбоксамидов **15** только в результате внутримолекулярного 1,4-взаимодействия гидроксигруппы и цианогруппы интермедиата $D_{\text{цис}}$ на схеме 26.

Из литературных данных известно, что 6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрил **6** при нагреве в избытке 4% раствора

гидроксида натрия в результате гидролиза обеих карбонитрильных функций превращается в 6-метил-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3,4(2*H*,5*H*)-трион строения **17** [35].

Мы предполагаем, что гидролиз цианогрупп дикарбонитрилов **2** в кислых условиях также может привести к образованию 1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3,4(2*H*,5*H*)-трионов **17**. Однако длительное кипячение в концентрированных соляной и бромистоводородной кислотах не вызывает никаких превращений соединений **2**. Лишь кипячение дикарбонитрилов **2а,б,д-ж** в течение 1-1.5 часа в концентрированной серной кислоте приводит к образованию предполагаемых соединений **17а-д** с выходом 58-73% (схема 33).

Схема 33



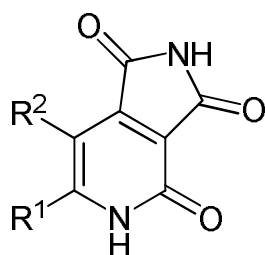
По-видимому, первоначально происходит гидролиз карбонитрильной функции с образованием карбоксамида А (А'), выделить которые в этих условиях невозможно, потому что в результате дальнейшей внутримолекулярной гетероциклизации происходит формирование иминопирролопиридина Б (Б'). Затем гидролиз иминогруппы интермедиата Б (Б') приводит к образованию конечных пирролопиридинов **17**.

Для подтверждения гидролиза дикарбонитрилов **2** через карбоксамид А (А'), было осуществлено превращение карбоксамидов **15** в аналогичных условиях. Обнаружено, что соединения **15а-д** при кипячении в

концентрированной соляной кислоте в течение 10-30 минут также образуют пирролопиридины **17а-д** с выходом 77-89%. Тот факт, что гидролиз карбоксамидов **15** протекает значительно быстрее и в более мягких условиях, свидетельствует о том, что лимитирующей скоростью представленной на схеме 33 реакции стадией является гидролиз цианогруппы дикарбонитрила **2** до карбоксиамида **А** (**А'**). Стоит отметить, что на основании превращения карбоксамидов **15** в соединения **17** нельзя однозначно утверждать по какому из путей идет процесс на схеме 33.

Структура соединений **17а-д** установлена с использованием методов ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии (таблица 18).

Таблица 18. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединений **17а-д**.



№	R ¹	R ²	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)
1	2	3	4	5	6
17а	CH ₃	CH ₃	2.24 с (3H, CH ₃), 2.33 с (3H, CH ₃), 10.99 с (1H, NH), 12.59 с (1H, NH).	1657 (C=O), 1729 (C=O), 1770 (C=O), 3081 (NH), 3352 (NH)	192 (100) [<i>M</i>] ⁺
17б	CH ₃	C ₂ H ₅	1.04 т (3H, <i>J</i> 7.4, CH ₃), 2.36 с (3H, CH ₃), 2.75 к (2H, <i>J</i> 7.4, CH ₂), 11.01 с (1H, NH), 12.56 с (1H, NH).	1652 (C=O), 1723 (C=O), 1768 (C=O), 3078 (NH), 3204 (NH)	206 (83) [<i>M</i>] ⁺
17в	(CH ₂) ₄		1.65-1.76 м (4H, (CH ₂) ₂), 2.64 т (2H, CH ₂), 2.71-2.74 м (2H, CH ₂), 10.98 с (1H, NH), 12.40 с (1H, NH).	1650 (C=O), 1731 (C=O), 1770 (C=O), 3176 (NH), 3275 (NH)	218 (97) [<i>M</i>] ⁺

1	2	3	4	5	6
17г	(CH ₂) ₅	1.49-1.54 м (2H CH ₂), 1.57-1.62 м (2H, CH ₂), 1.74-1.80 м (2H, CH ₂), 2.84-2.87 м (2H, CH ₂), 3.07-3.13 м (2H, CH ₂), 11.01 с (1H, NH), 12.60 с (1H, NH).	1660 (C=O), 1731 (C=O), 1768 (C=O), 3180 (NH), 3325 (NH)	232 (6) [M] ⁺	
17д	(CH ₂) ₆	1.32-1.36 м (2H, CH ₂), 1.37-1.41 м (2H, CH ₂), 1.56-1.61 м (2H, CH ₂), 1.63-1.68 м (2H, CH ₂), 2.79 т (2H, J 6.1, CH ₂), 2.92 т (2H, J 5.8, CH ₂), 11.01 с (1H, NH), 12.55 с (1H, NH).	1653 (C=O), 1727 (C=O), 1773(C=O), 3240 (NH)	246 (100) [M] ⁺	

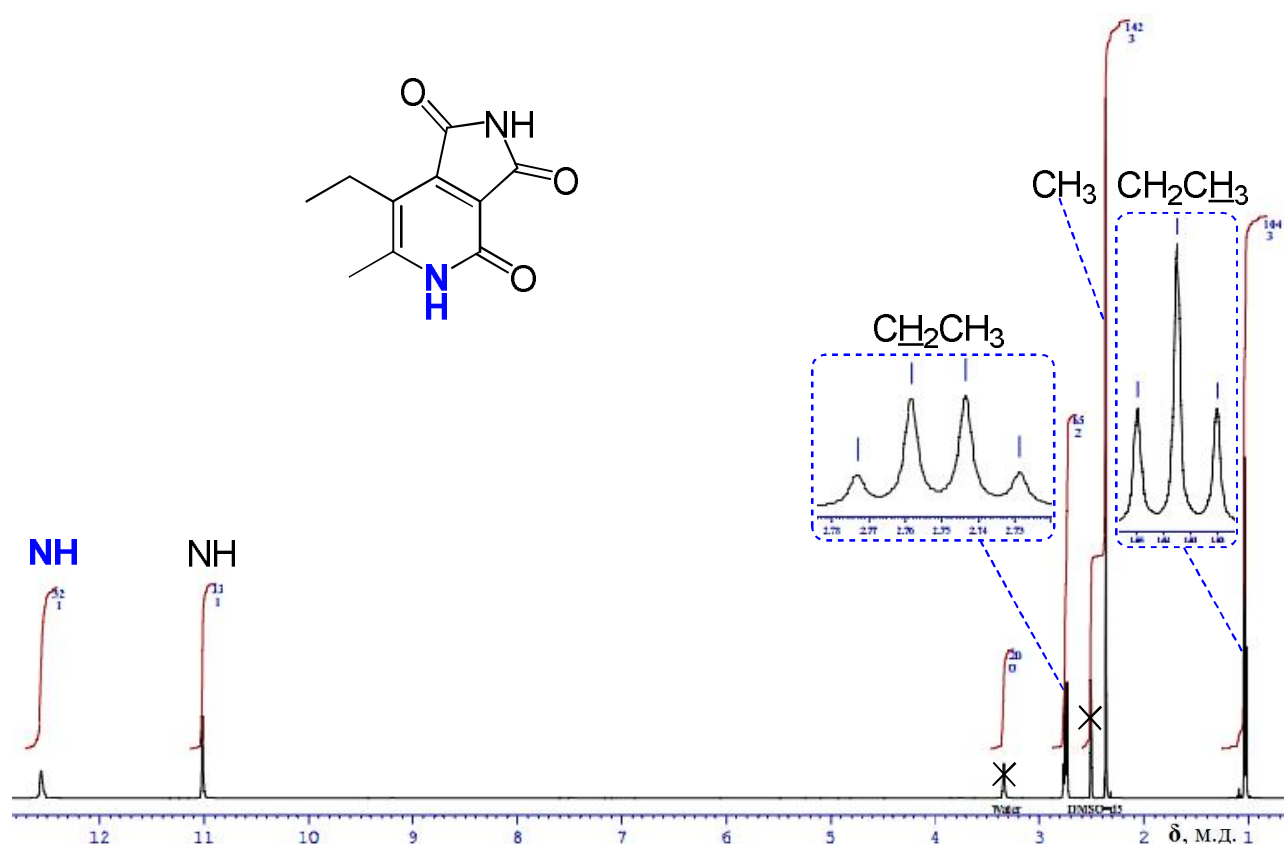


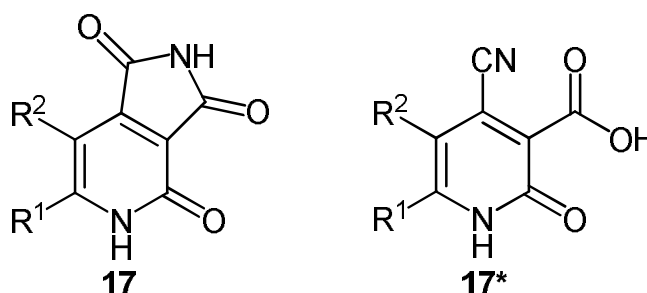
Рисунок 34. Фрагмент спектра ¹H ЯМР соединения **176** (DMSO-*d*₆, 500.13 МГц).

В ИК спектрах соединений **17** присутствуют характеристические полосы карбонильных групп и валентных колебаний NH-групп. Отличительной особенностью ИК спектров пирролопиридинов **17** является то, что в них, в отличие от дикарбонитрилов **2**, отсутствуют полосы поглощения цианогруппы, а от карбоксамидов **15** – только дополнительная полоса поглощения при 1768-1773 см⁻¹. В спектре ¹H ЯМР соединений **17** присутствуют сигналы протона

NH-фрагмента пиридинового цикла при 12.40-12.60 м.д., протона имидного фрагмента в области 10.98-11.01 и алкильных заместителей при 1.04-3.13 м.д. Спектр ^1H ЯМР соединения **176** представлен на рисунке 34.

На основании ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии можно предложить две альтернативные структуры – имид **17** и пиридинкарбоновая кислота **17*** (схема 34).

Схема 34



Для подтверждения структуры соединений **17** было проведено исследование методом ^{13}C ЯМР спектроскопии, данные которой подтверждают предложенную структуру имида **17**. Результаты ^{13}C ЯМР спектроскопии соединения **176** представлены в таблице 19.

Таблица 19. Результаты ^{13}C ЯМР спектроскопии (125.76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) соединений **176**.

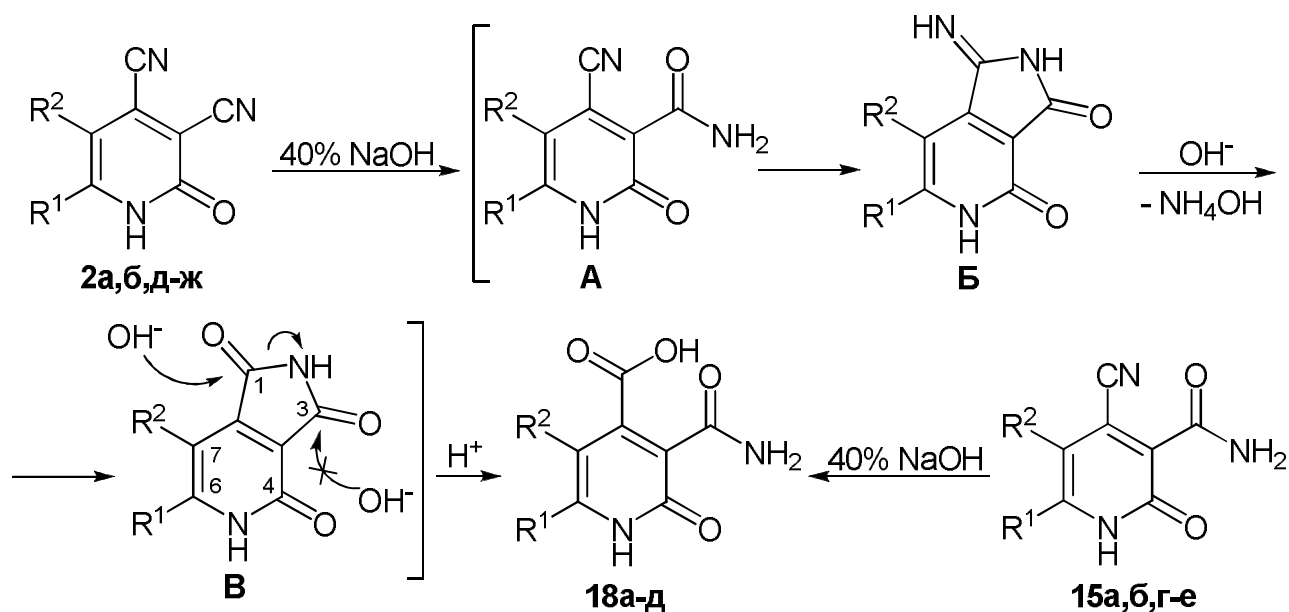
	Атом	δ , м.д.	Атом	δ , м.д.	Атом	δ , м.д.
	C1	144.45	C4	115.66	C7	16.48
	C2	113.62	C5	156.00	C8	167.37
	C3	155.81	C6	14.25	C9 C10	168.77 17.78

Стоит отметить, что соединения **17** обладают флуоресцентными свойствами, более подробное описание которых приведено в п. 2.9.

В случае гидролиза дикарбонитрилов **2а,б,д-ж** в 40%-ом растворе гидроксида натрия вместо ожидаемых 1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1,3,4(2*H*,5*H*)-трионов **17а-д** были выделены 3-карбомоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновые кислоты **18а-д** с выходами 73-89% (схема 35) [111, 114].

Предполагаемая последовательность стадий получения пиридинкарбоновых кислот **18** включает в себя на первой стадии гидролиз цианогруппы пиридинового цикла с промежуточным образованием карбоксиамида **A**, дальнейшее превращение его в иминопирролопиридин **B**, который в последующем гидролизуется до пирролопиридина **B**.

Схема 35



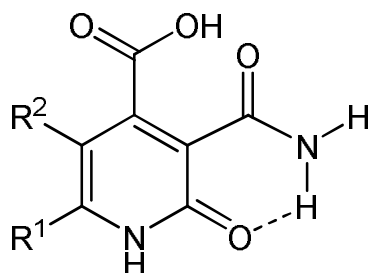
2a, 15a, 18a: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$; **26, 156, 186:** $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$; **2d, 15g, 18b:** $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_4$;
2e, 15d, 18g: $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_5$; **2ж, 15e, 18д:** $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_6$

Образование интермедиата **B**, также как и в случае гидролиза дикарбонитрила **2** в кислой среде (схема 33), возможно через образование интермедиатов **A'** и **B'**. Далее, региоселективная атака гидроксид-аниона по карбонильной группе в 1-ом положении имида **B** приводит к его дециклизации и образованию конечного соединения **18**. Региоселективность данного процесса, по-видимому, связана с расположенной карбонильной группой в 4-ом положении интермедиата **B** (схема 35), которая затрудняет приближение гидроксид-аниона к карбонильной группе в 3-ем положении.

В качестве косвенного доказательства возможного образования на первой стадии карбоксиамидов **A**, говорит тот факт, что соединения **15** в аналогичных условиях также превращаются в 3-карбомойл-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновые кислоты **18** с выходами 81-92%.

Структура соединений **18а-д** предложена на основании данных методов ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии (таблица 20, 21). Для соединения **18а** проведено исследование методом двумерной протон-углеродной спектроскопии ЯМР (НМВС) (таблица 22).

Таблица 20. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединений **18а-д**.



№	R ¹	R ²	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)
1	2	3	4	5	6
18а	CH ₃	CH ₃	1.91 с (3H, CH ₃), 2.28 с (3H, CH ₃), 7.43 д (1H, <i>J</i> 3.8, CONH ₂), 9.23 д (1H, <i>J</i> 3.8, CONH ₂), 12.49 с (1H, COOH), 13.11 уш. с (1H, NH).	1647 (C=O), 1715 (C=O), 3204-3358 уш. (NH)	210 (6)[<i>M</i>] ⁺
18б	CH ₃	C ₂ H ₅	1.01 т (3H, <i>J</i> 7.4, CH ₃), 2.32 с (3H, CH ₃), 2.34 к (2H, <i>J</i> 7.4, CH ₂), 7.45 д (1H, <i>J</i> 4.0, CONH ₂), 9.23 д (1H, <i>J</i> 4.0, CONH ₂), 12.49 с (1H, COOH), 13.09 уш. с (1H, NH).	1675 (C=O), 1747 (C=O), 3136-3360 уш. (NH)	224 (9) [<i>M</i>] ⁺
18в	(CH ₂) ₄		1.45-1.49 м (4H, CH ₂), 2.56-2.59 м (2H, CH ₂), 2.61-2.64 м (2H, CH ₂), 7.43 д (1H, <i>J</i> 3.8, CONH ₂), 9.23 д (1H, <i>J</i> 3.8, CONH ₂), 12.49 с (1H, COOH), 13.16 уш. с (1H, NH).	1646 (C=O), 1709 (C=O), 3198-3346 уш. (NH)	236 (67) [<i>M</i>] ⁺
18г	(CH ₂) ₅		1.45-1.49 м (2H, CH ₂), 1.56-1.60 м (2H, CH ₂), 1.72-1.77 м (2H, CH ₂), 2.45-2.48 м (2H, CH ₂), 2.79-2.82 м (2H, CH ₂), 7.42 д (1H, <i>J</i> 4.1, CONH ₂), 9.24 д (1H, <i>J</i> 4.1, CONH ₂), 12.49 с (1H, COOH), 12.98 уш. с (1H, NH).	1630 (C=O), 1708 (C=O), 3187-3338 уш. (NH)	250 (5) [<i>M</i>] ⁺

1	2	3	4	5	6
18д	(CH ₂) ₆	1.55-1.60 м (4H, (CH ₂) ₂), 1.63-1.65 м (4H, (CH ₂) ₂), 2.72 т (2H ₂ , <i>J</i> 6.2, CH), 2.78 т (2H, <i>J</i> 6.2, CH ₂), 7.44 д (1H, <i>J</i> 4.0, CONH ₂), 9.24 д (1H, <i>J</i> 3.9, CONH ₂), 12.46 с (1H, COOH), 13.13 уш. с (1H,NH).	1632 (C=O), 1717 (C=O), 3178-3368 уш. (NH)	264 (2) [M] ⁺	

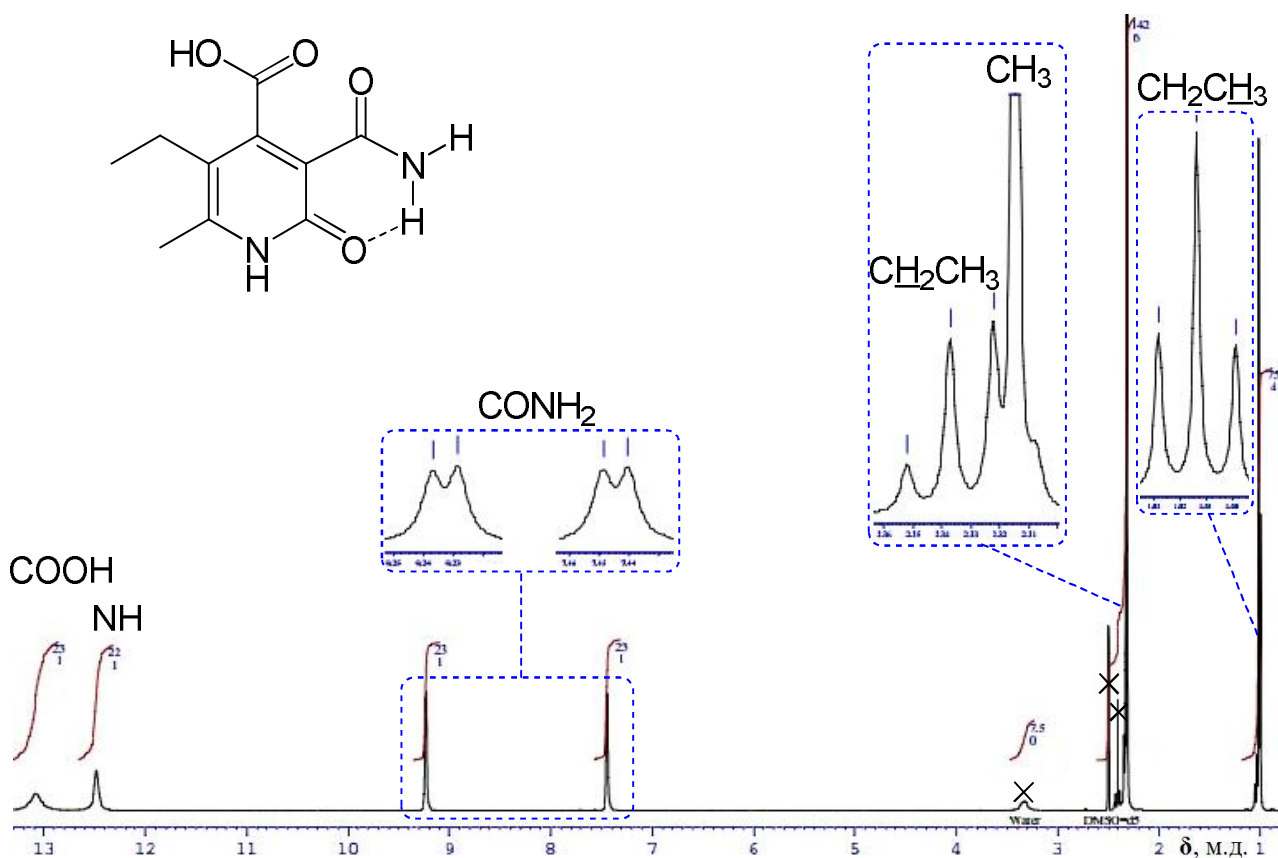


Рисунок 35. Фрагмент спектра ¹H ЯМР соединения **18б** (ДМСО-*d*₆, 500.13 МГц).

В ИК спектрах присутствуют характеристические полосы поглощения C=O в области 1630-1675 см⁻¹, относящиеся к карбоксильной группе и в области 1708-1747 см⁻¹, относящиеся к карбоксамидной группе, полосы при 3130-3470 см⁻¹, относящиеся к колебаниям амино- и гидроксигрупп. В масс спектре присутствует молекулярный ион интенсивностью 2-67%. В спектре ¹H ЯМР соединений **18** присутствуют сигналы протонов алкильных заместителей в области 0.99-2.82 м.д. и NH пиридинового цикла при 12.98-13.16 м.д. Особенностью спектров ¹H ЯМР является наличие сигналов протонов карбоксильной группы в области 12.46-12.49 м.д. и сигналов протонов

карбоксамидной группы 9.22-9.27 и 7.41-7.46 м.д., разница между которыми увеличилась, по сравнению с карбоксамидами **15a,б,г-е**. Поэтому, в случае с соединениями **18a-д** можно также утверждать о наличии внутримолекулярной водородной связи между протоном карбоксамидной группы и кислородом пиридинового фрагмента. Спектр ^1H ЯМР соединения **18б** представлен на рисунке 35. Кроме того, характерной чертой сигналов протонов карбоксамидной группы, является наличие константы спин-спинового взаимодействия $J^2 = 3.8\text{-}4.1$ Гц, что, по-видимому, связано со значительным вкладом структуры **18***, представленной на рисунке 36.

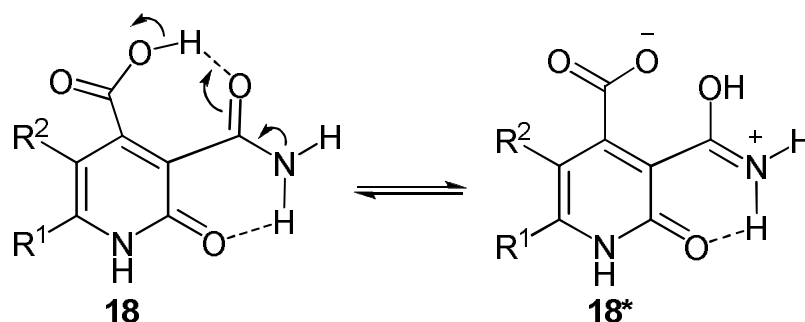


Рисунок 36. Структура **18***.

С помощью двумерного спектра COSY соединения **18г** удалось обнаружить взаимные сигналы спин-спинового взаимодействия геминальных протонов карбоксамидной группы (отмеченные области на рисунке 37). COSY спектр соединения **18г** представлен на рисунке 37.

Данные ^{13}C ЯМР спектроскопии соединения **18a** приведены в таблице 21.

Таблица 21. Результаты ^{13}C ЯМР спектроскопии (125.76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) соединения **18a**.

	Атом	δ , м.д.	Атом	δ , м.д.	Атом	δ , м.д.
	C1	149.01	C4	112.63	C7	12.61
	C2	108.84	C5	161.75	C8	164.25
	C3	152.17	C6	17.20	C9	168.04

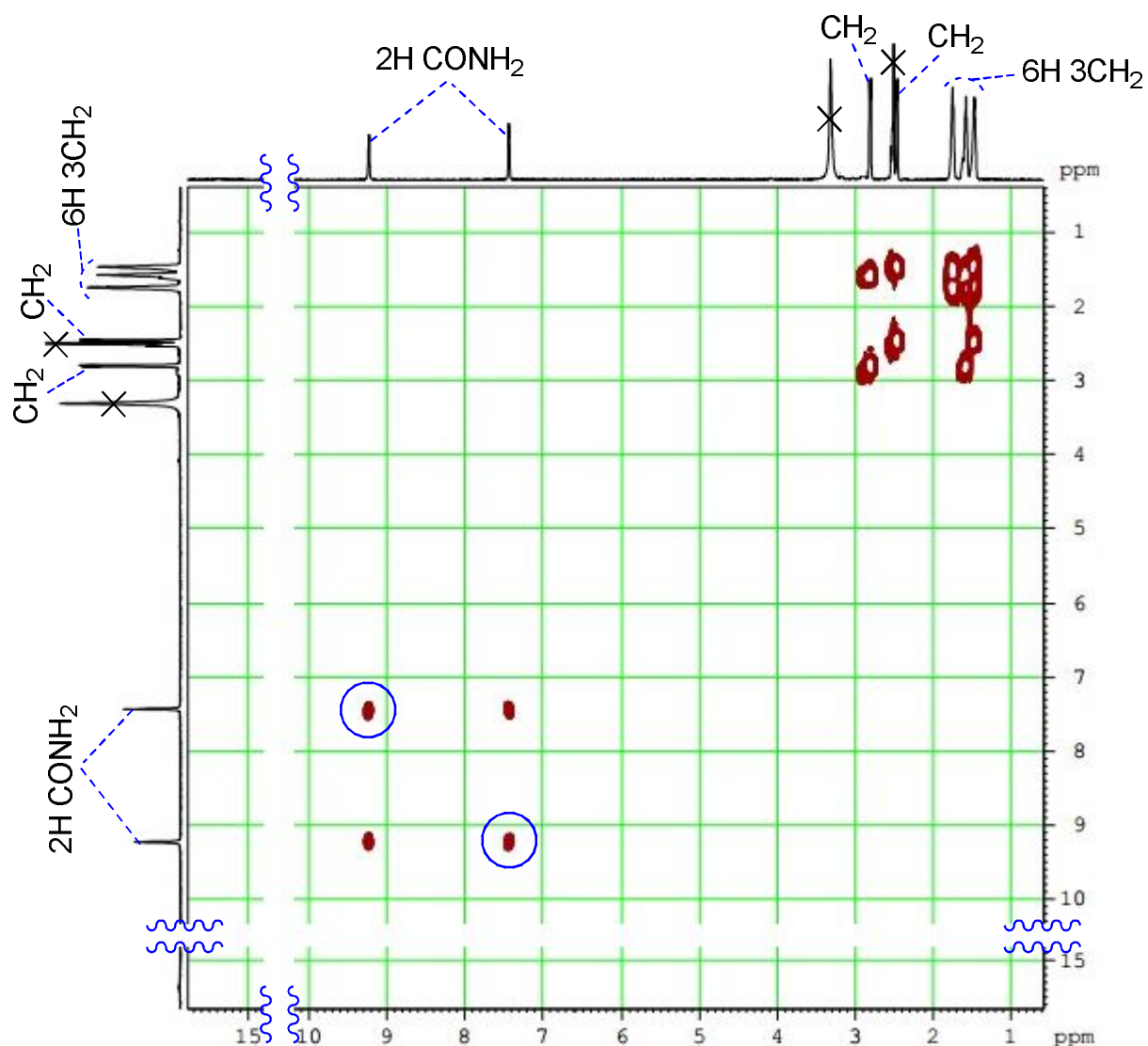


Рисунок 37. Спектр COSY {1H–1H} соединения **18г** (DMCO-*d*6, 500.13 МГц).

В НМВС спектре наиболее информативным является корреляционный пик химического сдвига протона карбоксамидной группы (7.43 м.д.) и β-пиридинового углерода C4 (112.63 м.д.) пиридинового кольца, в то же время сдвиг этого протона не дает корреляции на сдвиг углерода C3 (152.17 м.д.) пиридинового кольца (рисунок 38, 41). Также в НМВС спектре присутствуют корреляционные пики протонов алкильных заместителей на углероды пиридинового цикла C1, C2 и C3. Корреляционные сигналы НМВС спектра соединения **18а** представлены на рисунке 38 и сведены в таблицу 22.

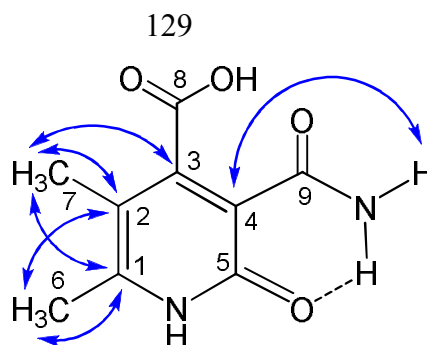


Рисунок 38. Наблюдаемые корреляционные сигналы спектра НМВС {1H–13C} соединения **18a**.

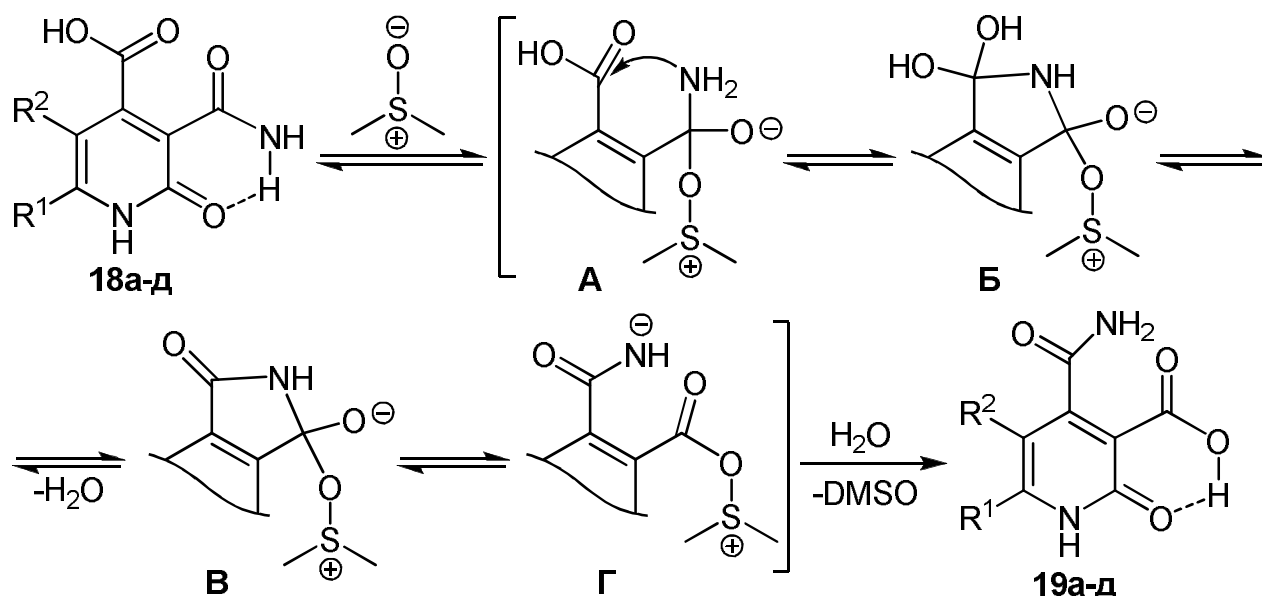
Таблица 22. Перечень корреляций в спектре НМВС {1H–13C} соединения **18a**.

¹ H, δ, м.д.	¹³ C, δ, м.д.
1.91 (CH ₃)	149.01 (C1), 108.84 (C2), 152.17 (C3)
2.29 (CH ₃)	149.01 (C1), 108.84 (C2)
7.43 (CONH ₂)	112.63 (C4)

На основании комплекса физических методов анализа можно утверждать, что карбоксамидная группа находится в β-положении пиридинового цикла.

Вицинальное расположение карбоксамидной и карбоксильной групп в пиридиновом кольце соединений **18** предполагает их легкое внутримолекулярное превращение. Обнаружено, что 3-карбомоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновая кислота **18** в среде диметилсульфоксида образует равновесную систему с изомером 4-карбомоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислотой **19**, образование которого осуществляется через стадию внутримолекулярной гетероциклизации вышеупомянутых групп (схема 36).

Ввиду полярности молекулы ДМСО на первой стадии происходит нуклеофильное присоединение его к карбоксамидной группе соединения **18** с образованием аддукта **A**. Далее в результате атаки азота карбоксамидной по углероду карбоксильной группы реализуется внутримолекулярная циклизация до пиррола **Б**. В результате последующей дегидратации и дециклизации образуется интермедиат **Г**, гидролиз которого завершает формирование 4-карбомоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты **19**.



а: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$; **б:** $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$; **в:** $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_4$;
г: $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_5$; **д:** $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_6$

В этих условиях возможен и обратный процесс изомеризации, поэтому при установлении равновесия в реакционной массе наблюдается содержание обоих соединений в равном соотношении. Спектр ^1H ЯМР смеси соединений **18a** и **19a** представлен на рисунке 39, HMBC спектр – на рисунке 41. В индивидуальном виде соединения **19** выделены не были.

В HMBC-спектре смеси соединений **18a** и **19a** присутствует корреляционный пик химического сдвига протона карбоксамидной группы соединения **19** (7.58 м.д.) и γ -углерода C3 (155.88 м.д.) пиридинового кольца, в то же время сдвиг этого протона не дает корреляции на сдвиг углерода C4 (108.84 м.д.) пиридинового кольца (рисунок 40, 41). На основании полученных результатов можно утверждать, что карбоксамидная группа соединения **19** располагается в 4-ом положении пиридинового кольца. Кроме того, в спектре HMBC присутствуют корреляционные пики протонов алкильных заместителей на углероды пиридинового цикла C1, C2 и C3. Сигналы HMBC спектра соединения **19a** представлены на рисунке 40 и сведены в таблицу 23.

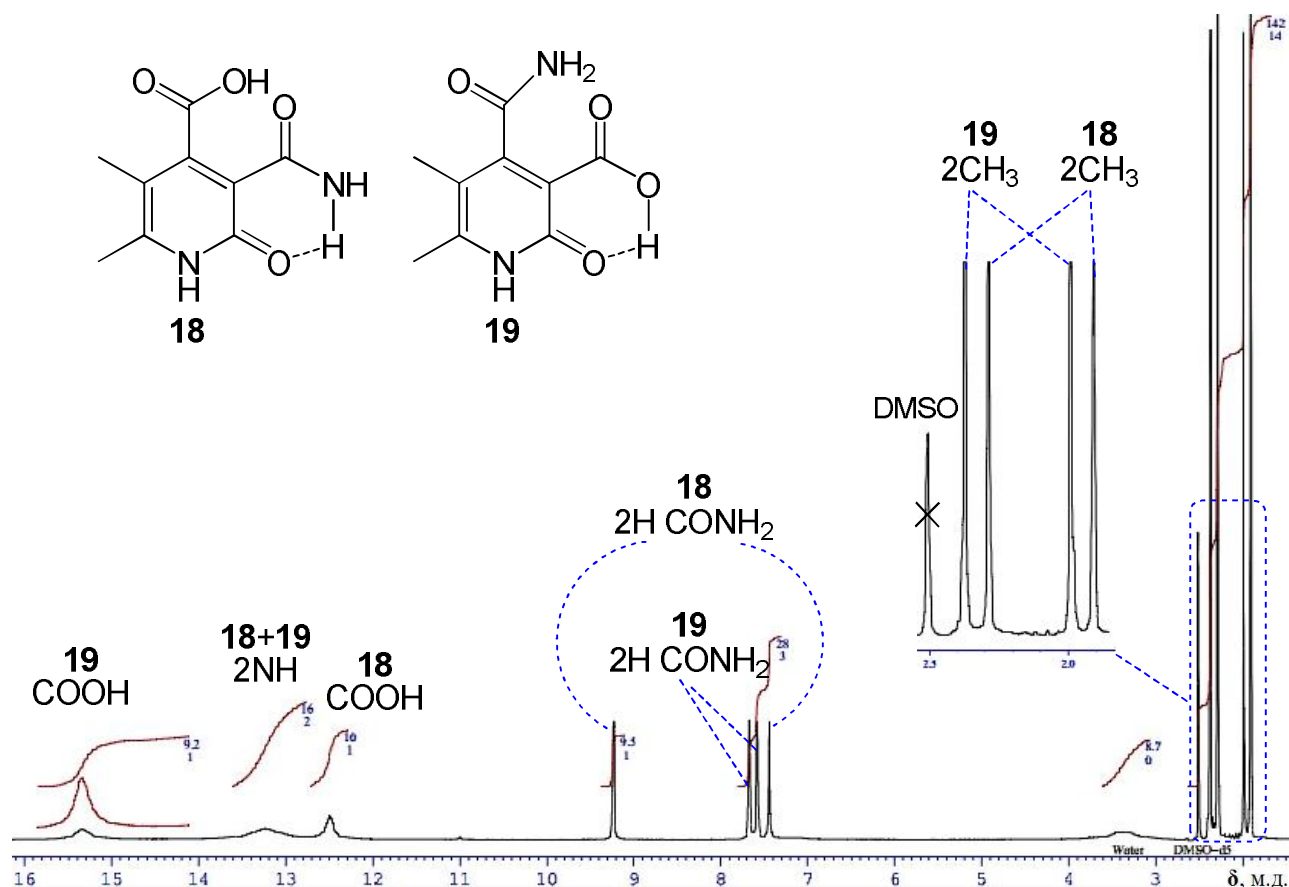


Рисунок 39. Фрагмент спектра ^1H ЯМР смеси соединений **18a** и **19a** (DMSO- d_6 , 500.13 МГц).

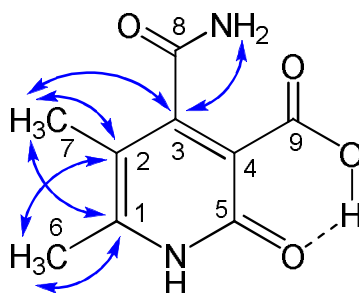


Рисунок 40. Наблюдаемые корреляционные сигналы спектра HMBC { ^1H - ^{13}C } соединения **19a**.

Таблица 23. Перечень корреляций в спектре HMBC { ^1H - ^{13}C } соединения **19a**.

^1H , δ , м.д.	^{13}C , δ , м.д.
1.99 (CH_3)	150.75 (C1), 113.04 (C2), 155.88 (C3)
2.39 (CH_3)	150.75 (C1), 113.04 (C2)
7.58 (CONH_2)	155.88 (C3)

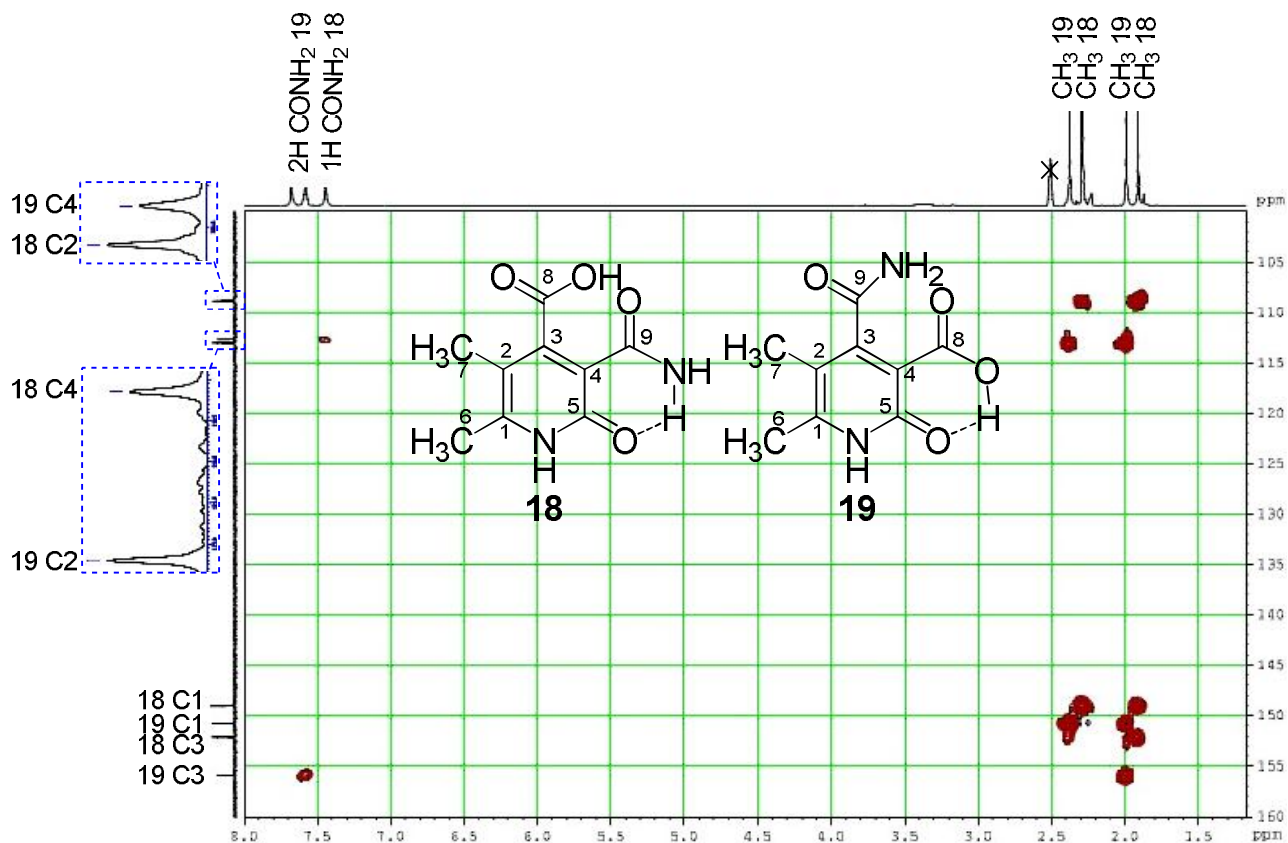
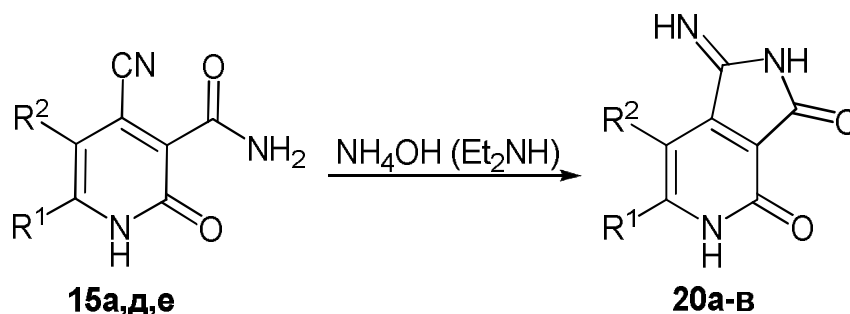


Рисунок 41. Фрагмент спектра НМВС { ^1H - ^{13}C } смеси соединений **18a** и **19a** (ДМСО- d_6 , 500.13 МГц).

В пользу предложенного на схеме 36 механизма изомеризации соединений **18** говорит тот факт, что данный процесс происходит только в среде диметилсульфоксида.

Для доказательства протекания процессов на схемах 33 и 35 через промежуточное образование иминопирролпиридина **Б** (**Б'**), была предпринята попытка его выделения. Было обнаружено, что 2-оксо-4-циано-2,5,6,7,8,9-гексагидро-1*H*-циклогепта[*b*]пиридин-3-карбоксамид **15д** в среде 1%-ого раствора NaOH при температуре 45-50°C в течение 1-2 минут с выходом 65% превращается в 1-имино-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-3,4(2*H*,5*H*)-дион **20б** (схема 37). С более высокими выходами (73-81%) иминопироллопиридины **20а-в** удалось получить при кипячении карбоксамидов **15а,д,е** в среде более слабых оснований, таких как аммиак или диэтиламин.



15a,20a: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$; **15д,20б:** $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_5$; **15е,20в:** $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_6$

Структура соединения **20б** установлена методом рентгеноструктурного анализа монокристалла (рисунок 42), а соединений **20а,в** – соотносением спектральных данных ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии со спектральными данными соединения **20б** (таблица 24).

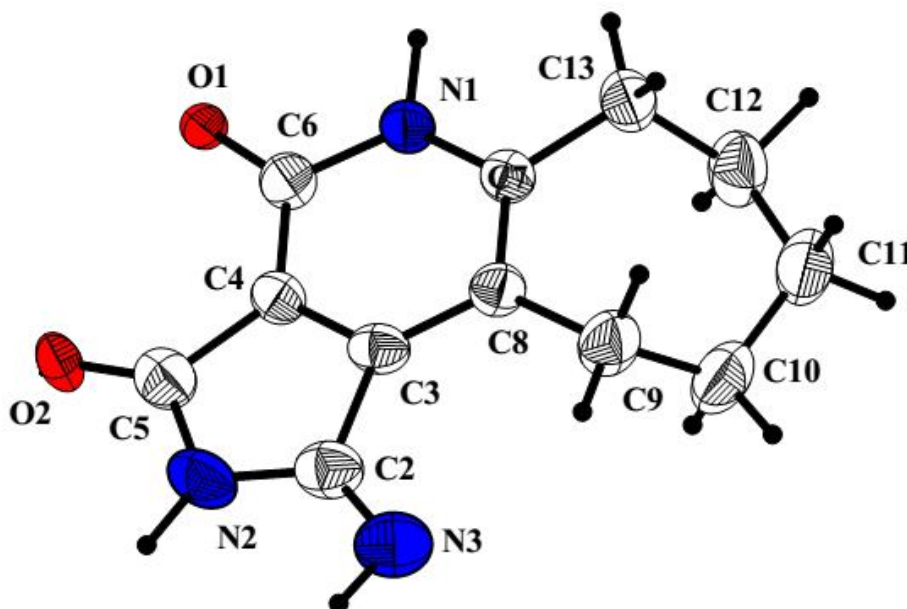
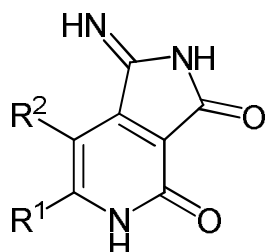


Рисунок 42. Молекулярная структура соединения **20б**.

В ИК спектрах иминопирролпиридинов **20** присутствуют полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ групп в области $1645\text{--}1737\text{ см}^{-1}$ и уширенные полосы поглощения NH -групп в области $3204\text{--}3468\text{ см}^{-1}$. Особенностью спектров ^1H ЯМР соединений **20** является наличие сигналов протонов NH -группы пиридинового кольца при $12.11\text{--}12.23$ м.д., NH -групп иминопиррольного фрагмента в области $9.99\text{--}10.01$ и $8.94\text{--}8.96$ м.д. и алкильных заместителей при $1.31\text{--}3.21$ м.д. Спектр ^1H ЯМР соединения **20в** представлен на рисунке 43. В масс спектрах присутствует сигнал молекулярного иона с интенсивностью $77\text{--}100\%$.

Таблица 24. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединений **20а-в**.



№	R ¹	R ²	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)
20а	CH ₃	CH ₃	2.31 с (3H, CH ₃), 2.34 с (3H, CH ₃), 8.97 с (1H, NH), 10.01 с (1H, NH), 12.11 уш. с (1H, NH).	1645 (C=N), 1728 (C=O), 3204 (NH), 3237 (NH), 3418 (NH)	191 (97) [<i>M</i>] ⁺
20б	(CH ₂) ₅		1.48 с (2H, CH ₂), 1.56 с (2H, CH ₂), 1.72-1.77 м (2H, CH ₂), 2.75-2.80 м (2H, CH ₂), 3.12-3.21 м (2H, CH ₂), 8.53 с (1H, NH), 9.98 уш. с (1H, NH), 12.23 с (1H, NH).	1648 (C=N), 1737 (C=O), 3105-3240 (NH), 3386-3468 (NH)	231 (77) [<i>M</i>] ⁺
20в	(CH ₂) ₆		1.31-1.35 м (2H, CH ₂), 1.37-1.41 м (2H, CH ₂), 1.59-1.62 м (2H, CH ₂), 1.64-1.68 м (2H, CH ₂), 2.75-2.79 м (2H, CH ₂), 3.08-3.12 м (2H, CH ₂), 8.94 с (1H, NH), 9.99 с (1H, NH), 12.23 уш. с (1H, NH).	1657 (C=N), 1726 (C=O), 3208 (NH), 3255 (NH), 3296 (NH)	245 (100) [<i>M</i>] ⁺

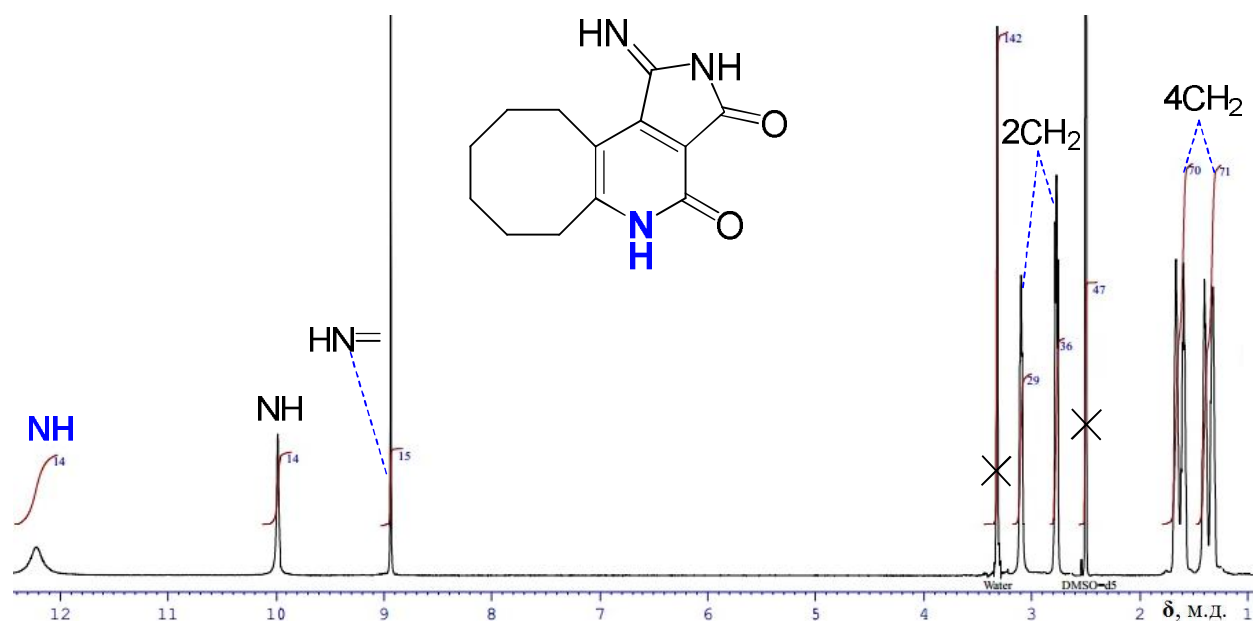
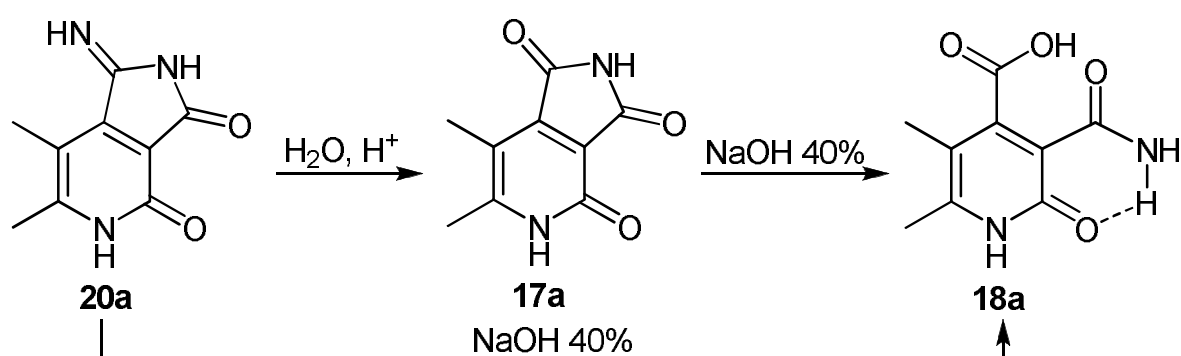


Рисунок 43. Фрагмент спектра ^1H ЯМР соединения **20в** (ДМСО-*d*6, 500.13 МГц).

В качестве доказательства того, что процессы на схемах 33 и 35 протекают через промежуточное образование иминопирролопиридинов **Б** (**Б'**), служит тот факт что соединение **20a** при кипячении в среде 40%-ого раствора гидроксида натрия превращается с выходами 84% в пиридинкарбоновую кислоту **18a**. Гидролиз иминопирролопиридина **20a** в кислой среде в течение 10-12 минут приводит к выделению с количественными выходами пирролопиридина **17a**, последующее превращение которого в 40%-ом растворе гидроксида натрия также образует соединение **18a** (схема 38).

Схема 38



Приведенные встречные синтезы соединений **17a** и **18a** согласуются с предложенными на схемах 33 и 35 механизмами.

Стоит отметить, что соединения **20** обладают флуоресцентными свойствами, более подробное описание которых приведено в п. 2.9.

Таким образом, при взаимодействии 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой в отсутствии катализаторов происходит образование смеси с равным содержанием дикарбонитрилов **2a-в,д-и** и карбоксамидов **15a-з** соответственно. Данное превращение, вероятно, проходит через стадию первоначального образования 6-гидрокси-2-оксопиперидин-3,4,4-трикарбонитрилового интермедиата **Д** (схема 26) с различным пространственным расположением 1,4-гидрокси- и цианогрупп. При пространственно сближенном их расположении происходит внутримолекулярная гетероциклизация, приводящая к образованию карбоксамидов **15**. Пространственно удаленное их расположение исключает

возможность для внутримолекулярного взаимодействия, поэтому происходит дегидратация воды с образованием дикарбонитрила **2**.

В случае жирноароматических тетрацианоалканонов **1т,ф** наблюдается изменение соотношения образующихся соединений в пользу дикарбонитрилов **2к,л**, ввиду формирования цепи сопряжения с участием ароматического заместителя при отщеплении воды от интермедиата **Д** на схеме 26.

Обнаружено, что для 3,3-дизамещенных ($R^2, R^3 \neq H$) тетрацианоалканонов **1к,л** при взаимодействии с водой без катализатора, первоначально осуществляется снятие торсионного напряжения связи $(CH_3)C-C(CN)_2$ в молекуле посредством реакции перететрацианоэтилирования. В случае 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1к** происходит межмолекулярное перететрацианоэтилирование с участием молекулы растворителя – циклогексанона с промежуточным образованием 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1д** (схема 31), который подвергается дальнейшим превращениям до дикарбонитрила **2д** и карбоксамида **15г**. В то же время 3,3-диметил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил **1л** в аналогичных условиях подвергается внутримолекулярной 2,3-сигматропной перегруппировке с промежуточным формированием интермедиата **В** (схема 32), дальнейшие превращения которого приводят к образованию карбоксамида **15л** с дикарбонитрилов **2** становятся 1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3,4(2*H*,5*H*)-трионы **17** и 3-карбомоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновые кислоты **18**, формирование которых протекает через карбоксамид **А** (**А'**) (схема 33, схема 35). Карбоксамид **А** (**А'**) выделить не удалось, но промежуточное его образование подтверждено вовлечением в реакции гидролиза карбоксамидов **15**, что также привело к соединениям **17** и **18**. Процессы, предложенные на схемах 33 и 35, были дополнительно подтверждены выделением интермедиата **Б** – иминопирролопиридина **20** – с дальнейшим его превращением в продукты гидролиза (схема 37, схема 38). Обнаружено, что соединения **18** в среде диметилсульфоксида подвергаются изомеризации через внутримолекулярную циклизацию вицинальных

карбоксамидной и карбоксильной групп с образованием соединений **19** (схема 36). Найдено, что соединения **15**, **17** и **20** обладают флуоресцентными свойствами, более подробное описание которых приведено в п. 2.9.

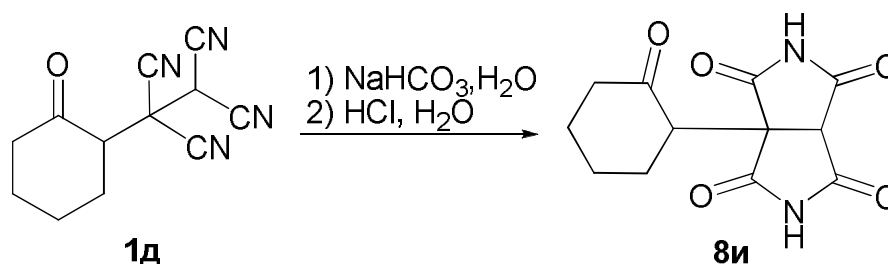
2.8. Синтез алкилзамещенных пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6-тетраонов.

Свойства спиранов

Ранее было показано, что наличие в 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилах **1н-ф** заместителей, затрудняющих атаку нуклеофила по карбонильной группе ТЦА, приводит к формированию диимидов **8** (п.п. 2.4, 2.5). В то же время отмечено, что в алкилзамещенных ТЦА **1а-и** карбонильная группа более активна и поэтому осуществляется нуклеофильное присоединение воды к ней с образованием дикарбонитрилов **2** (п. 2.2). Анализ литературных данных [35, 71, 78-80, 103] в сочетании с нашими экспериментальными данными (п. п. 2.2, 2.4, 2.5) позволил сделать вывод о невозможности получения диимидов **8** из алкилзамещенных тетрацианоалканонов прямым методом. В связи с этим перед нами возникла задача их получения путем встречного синтеза.

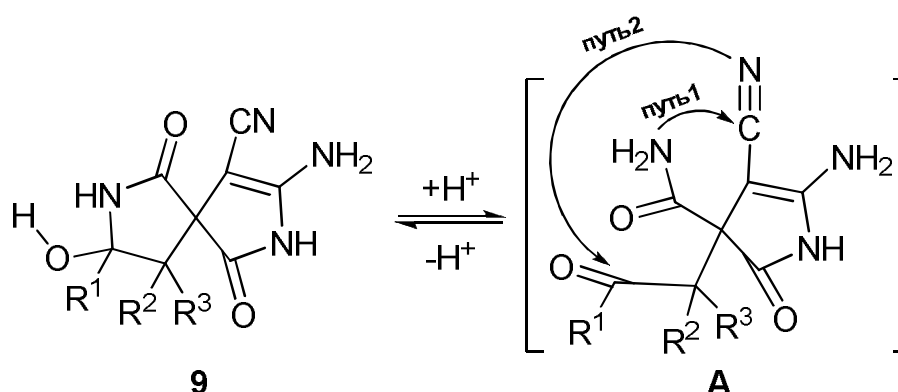
Известно, что образование пятичленных циклов из ТЦА, в том числе и алкилзамещенных, возможно в основных средах, что отражено в п. 2.6 и работах [67, 83, 86, 90, 91].

В связи с вышеизложенным, нами была исследована возможность образования диимидов **8** из алкилзамещенных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов при взаимодействии с водой в присутствии оснований. Найдено, что в водной среде в присутствии гидрокарбоната натрия 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил **1д** образует пирролопиррол **8и** с выходом 46% (схема 39). Конечный продукт был выделен при подкислении реакционной массы[115].



Цианогруппы устойчивы к действию слабых оснований, поэтому можно предположить, что образование диимида **8и** идет с участием карбонильной группы через интермедиат **Б** (схема 11, п. 2.4). Однако в п.2.6 показано, что алкилзамещенные 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы **1а-в,и-л,т** в схожих условиях (5% водный раствор NaOH) образуют спираны **9а-е** (схема 15). Время их образования составляет 30-60 минут, тогда как получение диимида **8и** осуществляется в течение 72 часов. В связи с этим можно предположить, что спираны **9** могут являться промежуточными соединениями при образовании пирролопирролов **8**.

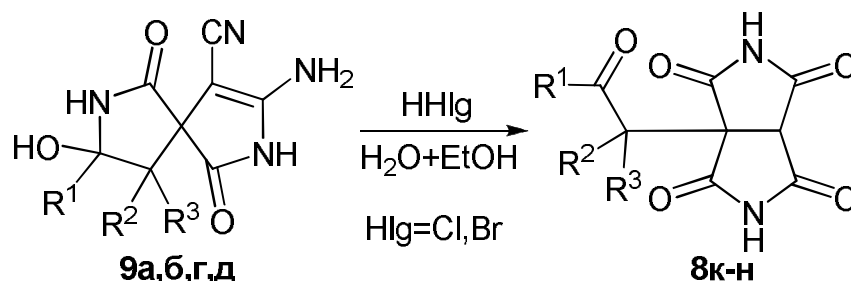
Кроме того наличие 5-гидрокси-пирролидин-2-онового фрагмента в структуре спиранов **9** позволяет предположить его обратимую кислотно-катализируемую дециклизацию до карбоксамида **А**, в котором появляется возможность для гетероциклизации карбоксамидной и цианогруппы (путь 1, схема 40) дигидропиррольного фрагмента.



Для доказательства этого предположения нами было осуществлено взаимодействие спиранов **9а,б,г,д**, синтезированных нами ранее путем взаимодействия ТЦА с водой в присутствии 5%-го раствора гидроксида натрия

(п. 2.6), с водно-спиртовым раствором галогеноводородной кислоты, в результате чего были получены алкилзамещенные пирролопирролы **8к-н** с выходом 35-48% (схема 41) [115-117].

Схема 41

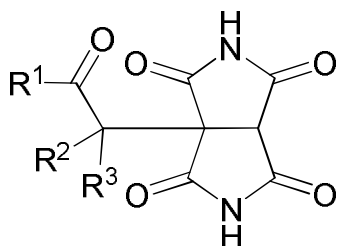


9а,8к: $R^1=R^2=\text{CH}_3$, $R^3=\text{H}$; **9б,8л:** $R^1=\text{CH}_3$, $R^2=\text{C}_2\text{H}_5$, $R^3=\text{H}$;
9г,8м: $R^1=R^2=R^3=\text{CH}_3$; **9д,8н:** $R^1+R^2=(\text{CH}_2)_4$, $R^3=\text{CH}_3$;

Структура соединения **8л** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа монокристалла (рисунок 44), а строение соединений **8и,к,м,н** – соотносением спектральных характеристик ИК, ^1H ЯМР спектроскопии, масс спектрометрии с данными соединения **8л** (таблица 25).

В ИК спектрах пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6-тетраонов **8и-н** присутствуют полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ групп в области $1664\text{--}1773\text{ см}^{-1}$ и валентные колебания NH -групп в области $3070\text{--}3238\text{ см}^{-1}$. В спектрах ^1H ЯМР соединений **8и-н** присутствуют сигналы протонов NH -групп тетрагидропиррольных колец при 11.67-11.97 м.д. и CH -протона, находящегося в пирроло[3,4-с]пиррольном фрагменте, в области 4.16-4.27 м.д. Также на спектрах ^1H ЯМР имеются пики протонов алкильных заместителей в области 0.93-2.71 м.д. Спектр ^1H ЯМР соединения **8к** представлен на рисунке 45. Для масс спектров характерно наличие молекулярного иона интенсивностью 7-33%.

Таблица 25. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединений **8и-н**.



№	R ¹	R ²	R ³	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)
8и	(CH ₂) ₄		H	1.59-1.77 м (6H, (CH ₂) ₃), 1.91-1.95 м (1H, CH ₂), 2.18 д (1H, <i>J</i> 13.9, CH ₂), 3.50 дд (1H, <i>J</i> 12.8, 5.4, CH), 4.27 с (1H, CH), 11.70 с (1H, NH), 11.95 с (1H, NH).	1700-1760 (C=O), 3070, 3185 уш. (NH)	264 (33)
8к	CH ₃	CH ₃	H	1.19 д (3H, CH ₃), 2.15 с (3H, CH ₃), 3.61 к (1H, <i>J</i> 7.6, CH), 4.19 с (1H, CH), 11.70 с (1H, NH), 11.95 с (1H, NH).	1664-1773 (C=O), 3150-3238 уш. (NH)	238 (7)
8л	CH ₃	Et	H	0.93 т (3H, CH ₃), 1.47-1.56 м (1H, CH ₂), 1.65-1.73 м (1H, CH ₂), 2.19 с (3H, CH ₃), 3.58 дд (1H, <i>J</i> 6.9, 5.7, CH), 4.16 с (1H, CH), 11.75 с (1H, NH), 11.97 с (1H, NH).	1668-1746 (C=O), 3078, 3170 уш. (NH)	252 (10)
8м	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1.42 с (6H, 2CH ₃), 2.12 с (3H, CH ₃), 4.19 с (1H, CH), 11.74 с (2H, 2NH).	1702-1763 (C=O), 3076, 3187 уш. (NH)	252 (18)
8н	(CH ₂) ₄		CH ₃	1.62 с (3H, CH ₃), 1.75-1.90 м (6H, CH ₂) ₃ , 2.06 д (1H, <i>J</i> 14.1, CH ₂), 2.64-2.71 м (1H, CH ₂), 4.23 с (1H, CH), 11.67 с (1H, NH), 11.83 с (1H, NH).	1708-1757 (C=O), 3080, 3181 уш. (NH)	278 (27)

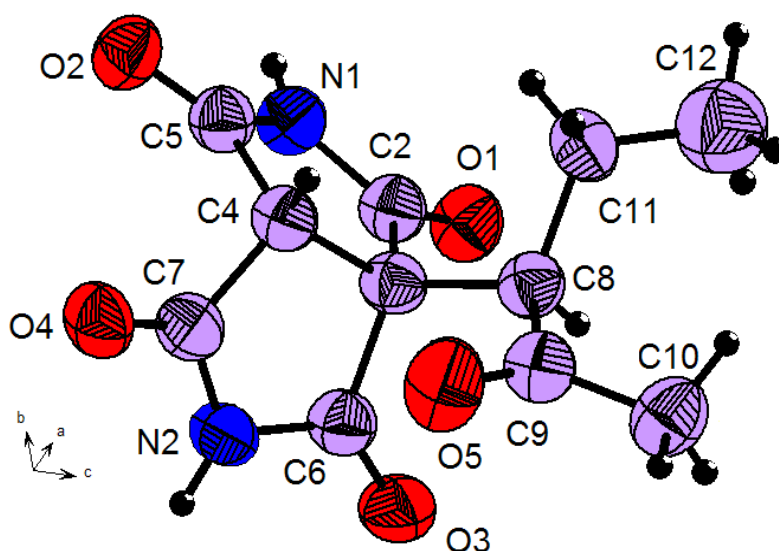


Рисунок 44. Молекулярная структура соединения **8л**.

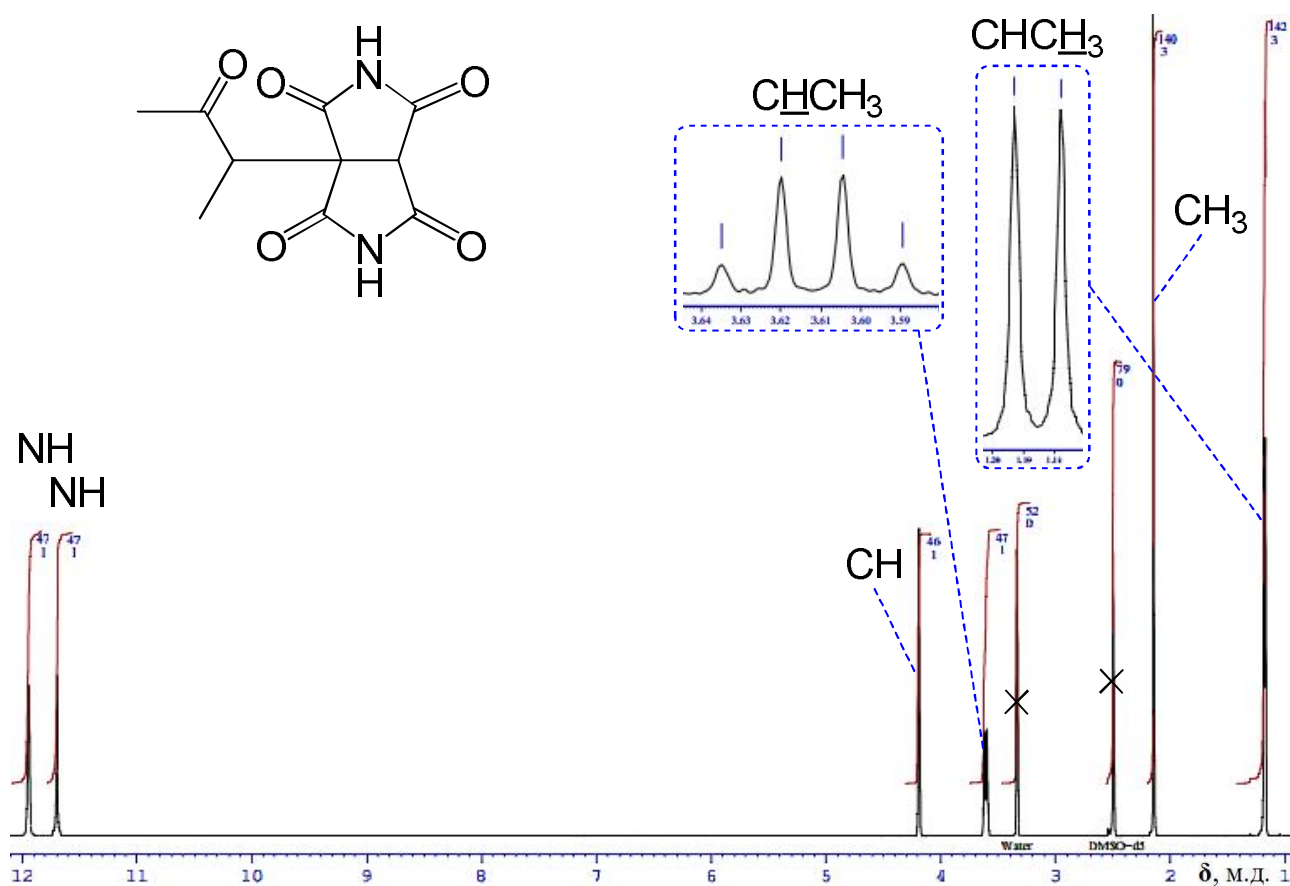
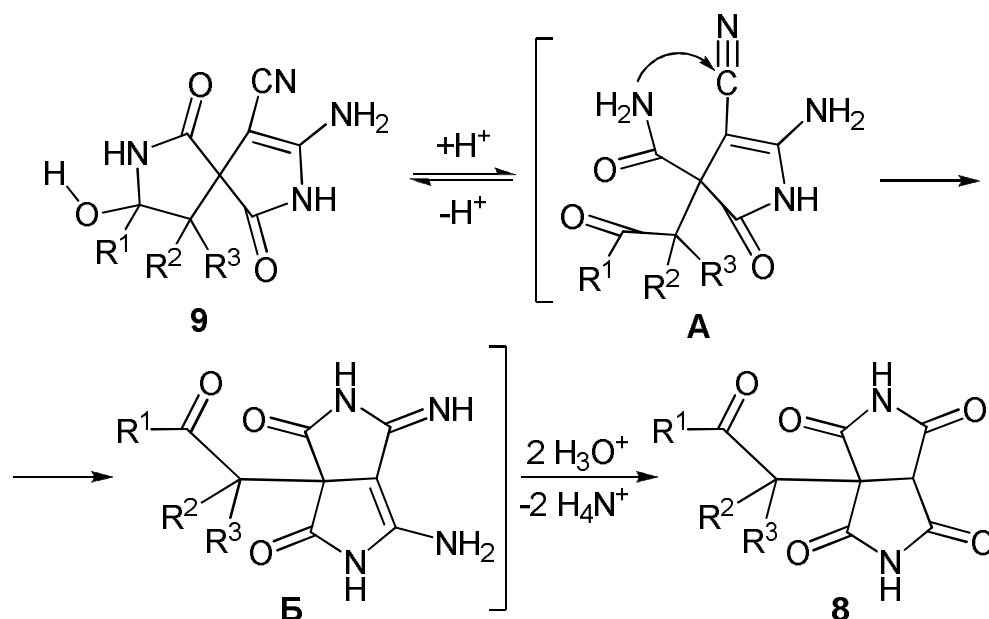


Рисунок 45. Фрагмент спектра ^1H ЯМР соединения **8к** ($\text{DMSO}-d_6$, 500.13 МГц).

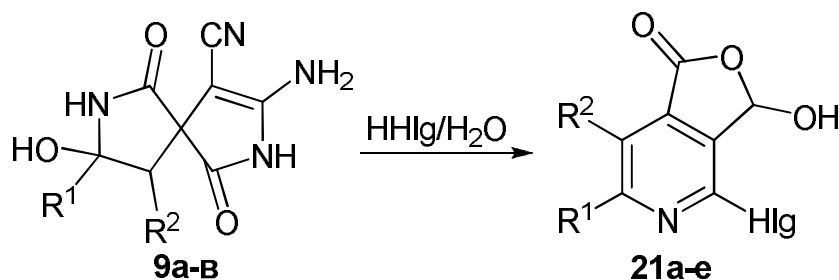
Для образования пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6-тетраонов **8и-н** из 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилов **9** можно предложить следующую схему превращений (схема 42).



Кислотно-катализируемая дециклизация гидроксиллактамного цикла спироанов **9** приводит к образованию карбоксамида **A**. Далее в результате внутримолекулярной гетероциклизации карбоксамидной и цианогрупп дигидропиррольного фрагмента образуется интермедиат **Б**, гидролиз которого завершает процесс формирования конечных диимидов **8**.

При гидролизе спироанов **9** в присутствии галогеноводородных кислот наряду с пирролопиридинами **8** было замечено образование другого соединения, что объясняется возможностью альтернативного процесса гетероциклизации карбонильной группы алкильного и цианогруппы дигидропиррольного фрагментов (путь 2, схема 40).

Исследуя взаимодействие спироанов **9** в кислой среде, удалось осуществить конкурентное превращение по пути 2 на схеме 40. Обнаружено, что взаимодействие спироанов **9** с галогеноводородной кислотой при добавлении галогенида фосфора (III) приводит к 4-галоген-3-гидроксифуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онам **21a-e** с выходом 38-44% (схема 43) [118].

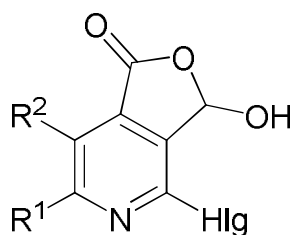


9a,21a: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{Hlg}=\text{Cl}$; **9a,21г:** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{Hlg}=\text{Br}$;
9б,21б: $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{Hlg}=\text{Cl}$; **9б,21д:** $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{Hlg}=\text{Br}$;
9в,21в: $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{Hlg}=\text{Cl}$; **9в,21е:** $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{Hlg}=\text{Br}$

Структура соединений **21a-e** предложена на основании данных ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии (таблица 26, 27). Для соединения **21a** дополнительно проведено исследование методом двумерной протон-углеродной спектроскопии ЯМР (HMBC) (рисунок 48, таблица 28).

В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ группы в области $1767\text{--}1770\text{ см}^{-1}$ и OH -группы в области $3524\text{--}3527\text{ см}^{-1}$. В спектрах ^1H ЯМР соединений **21** присутствуют сигналы протонов OH группы в области 8.31-8.34 м.д. и протона при OH -группе при 6.57-6.65 м.д. Сигналы протонов алкильных заместителей проявляются при 0.95-1.53 м.д., а сигналы протонов алкильных заместителей, непосредственно связанных с пиридиновым кольцом, сдвигаются в слабое поле в область 2.51-3.03 м.д. Спектр ^1H ЯМР соединения **21г** представлен на рисунке 46. Масс спектр соединений **21** характеризуется наличием молекулярного иона с различной интенсивностью, при этом наблюдается характерное соотношение изотопов для 2-хлорпиридинов **21a-в** 1:3:10, для 2-бромпиридинов **21г-е** – 1:1. На спектре ^{13}C ЯМР соединения **21б** имеются все соответствующие структуре сигналы, сведенные в таблицу 27.

Таблица 26. Результаты ^1H ЯМР, ИК спектроскопии и масс спектрометрии соединений **21a-e**.



№	R ¹	R ²	Hlg	^1H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6), δ , м.д.; <i>J</i> , Гц	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)
21a	CH ₃	CH ₃	Cl	2.53 с (3H, CH ₃), 2.55 с (3H, CH ₃), 6.65 с (1H, OH), 8.34 уш. с (1H, CH)	1771 (C=O), 3522 (OH)	213 (44) 214 (4) 215 (13)
21б	CH ₃	C ₂ H ₅	Cl	1.13 т (3H, <i>J</i> 7.5, CH ₂ CH ₃), 2.59 с (3H, CH ₃), 3.03 к (2H, <i>J</i> 7.3, CH ₂ CH ₃), 6.64 уш. с (1H, OH), 8.33 уш. с (1H, CH)	1769 (C=O), 3527 (OH)	227 (39) 228 (4) 229 (13)
21в	CH ₃	C ₃ H ₇	Cl	0.95 т (3H, <i>J</i> 7.3, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.53 секстет (2H, <i>J</i> 7.5, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2.59 с (3H, CH ₃), 2.99 т (2H, <i>J</i> 7.7, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 6.65 с (1H, OH), 8.32 уш. с (1H, CH)	1770 (C=O), 3524 (OH)	241 (100) 242 (14) 243 (32)
21г	CH ₃	CH ₃	Br	2.51 с (3H, CH ₃), 2.55 с (3H, CH ₃), 6.57 с (1H, OH), 8.32 с (1H, CH)	1770 (C=O), 3527 (OH)	257 (14) 259 (13)
21д	CH ₃	C ₂ H ₅	Br	1.12 т (3H, <i>J</i> 7.5, CH ₂ CH ₃), 2.60 с (3H, CH ₃), 3.00 к (2H, <i>J</i> 7.4, CH ₂ CH ₃), 6.61 уш. с (1H, OH), 8.31 уш. с (1H, CH)	1770 (C=O), 3525 (OH)	271 (74) 273 (72)
21е	CH ₃	C ₃ H ₇	Br	0.95 т (3H, <i>J</i> 7.3, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.53 секстет (2H, <i>J</i> 7.5, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2.59 с (3H, CH ₃), 2.98 т (2H, <i>J</i> 7.7, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 6.57 с (1H, OH), 8.31 уш. с (1H, CH)	1767 (C=O), 3526 (OH)	285 (28) 287 (26)

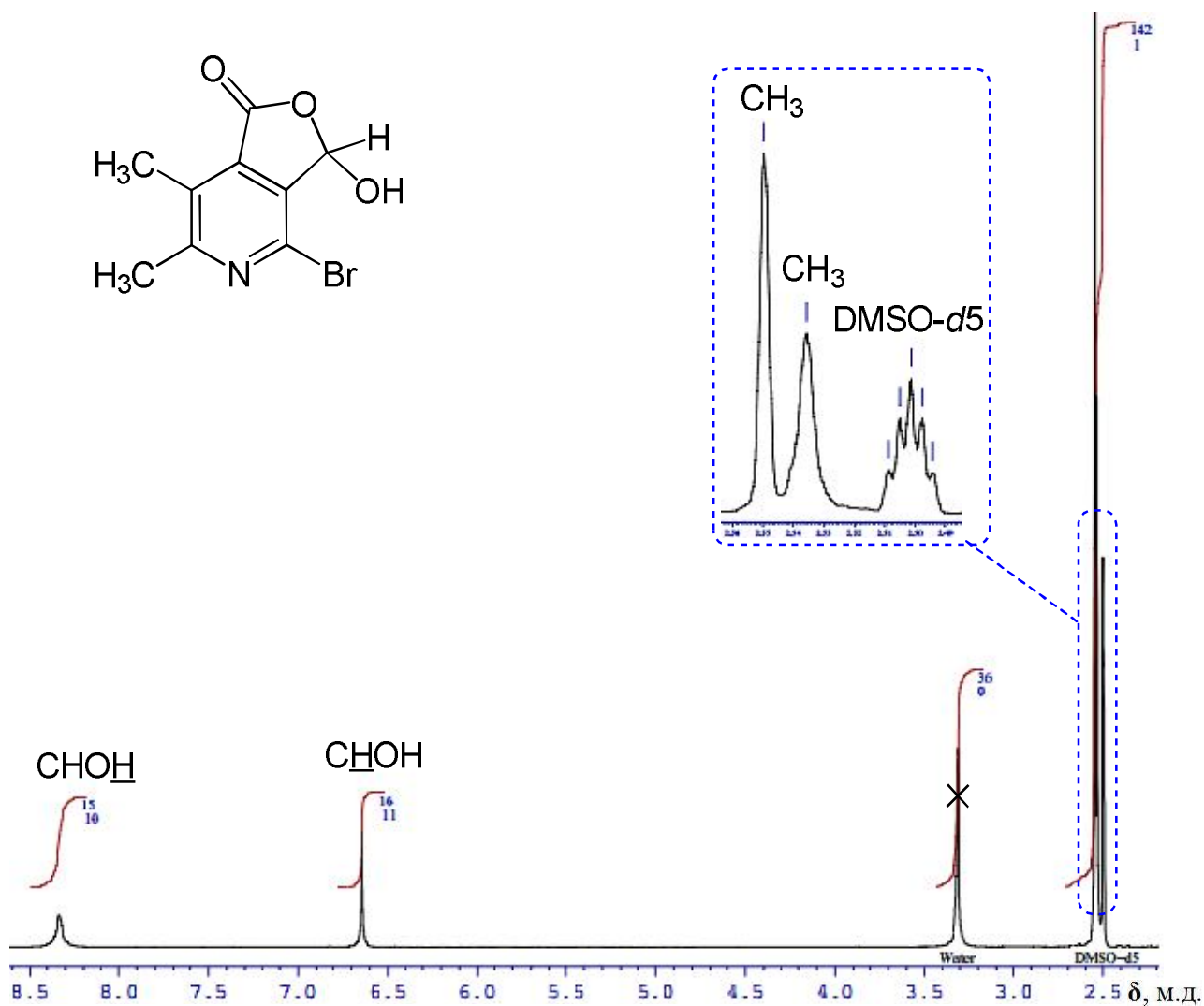
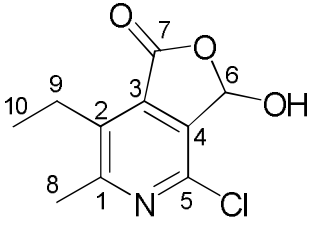
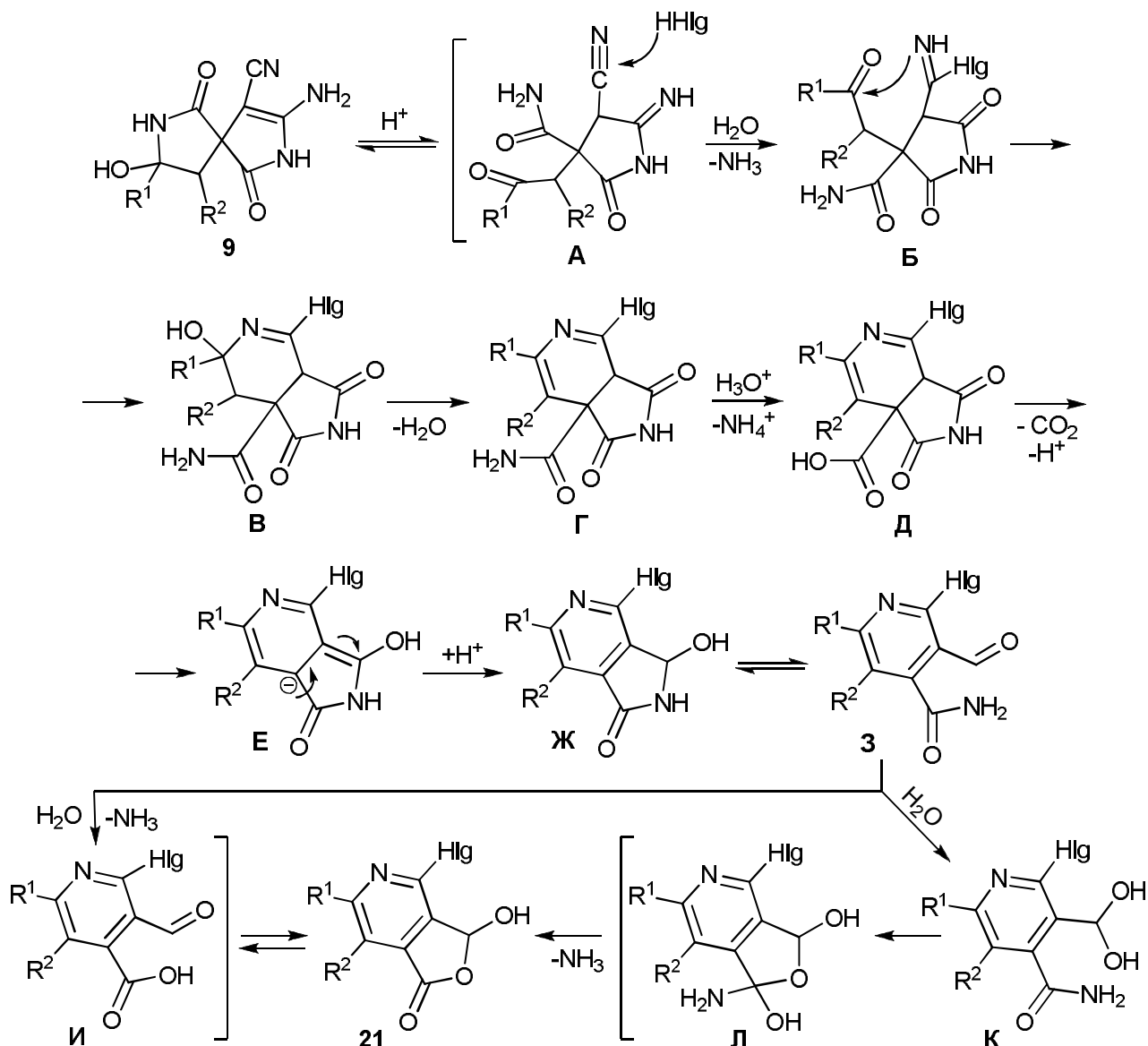


Рисунок 46. Фрагмент спектра ^1H ЯМР соединения **21г** (DMSO- d_6 , 500.13 МГц).

Таблица 27. Результаты ^{13}C ЯМР спектроскопии (125.76 МГц, DMSO- d_6) соединений **21б**.

	Атом	δ , м.д.	Атом	δ , м.д.	Атом	δ , м.д.
	C1	160.44	C4	134.73	C7	166.25
	C2	135.55	C5	141.78	C8	20.85
	C3	137.14	C6	96.33	C9 C10	19.18 13.75

Для формирования галогенпиридинов **21а-е** можно предложить следующую схему превращений (схема 44).



На первой стадии, аналогично со схемой образования пирролопирролтетраонов, происходит дециклизация гидроксиллактамного цикла спирапов **9** с образованием карбоксамида **A**. Далее, вместо гетероциклизации карбоксамидной и цианогрупп (схема 40, путь 1) осуществляется нуклеофильное присоединение галогеноводорода по цианогруппе, которое активирует ее для внутримолекулярного нуклеофильного присоединения по карбонильной группе с формированием тетрагидропиридина **В**. Здесь же, предположительно на участке **A**→**В**, происходит гидролиз аминогруппы дигидропиррольного фрагмента. Увеличить вероятность направления процесса

по пути 2 на схеме 40 позволяет добавление в реакционную массу PNIg_3 , который увеличивает концентрацию HNIg .

Далее, вероятно, осуществляются процессы дегидратации, гидролиза карбоксамидной группы до карбоксильной, с последующим ее декарбоксилированием и протонированием, в результате чего формируется пирролопиридин **Ж**. Дальнейший гидролиз пиррольного фрагмента в фурановый через стадию дециклизации гидроксилактамного фрагмента, протекающий по пути $3 \rightarrow \text{И} \rightarrow 21$ или $3 \rightarrow \text{К} \rightarrow \text{Л} \rightarrow 21$, завершает образование галогенфуоропиридина **21**.

На основании результатов ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии можно предложить две альтернативные структуры – 4-галоген-3-гидроксифуоро[3,4-с]пиридин-1(3*H*)-он **21** и 4-галоген-1-гидроксифуоро[3,4-с]пиридин-3(1*H*)-он **21*** (рисунок 47).

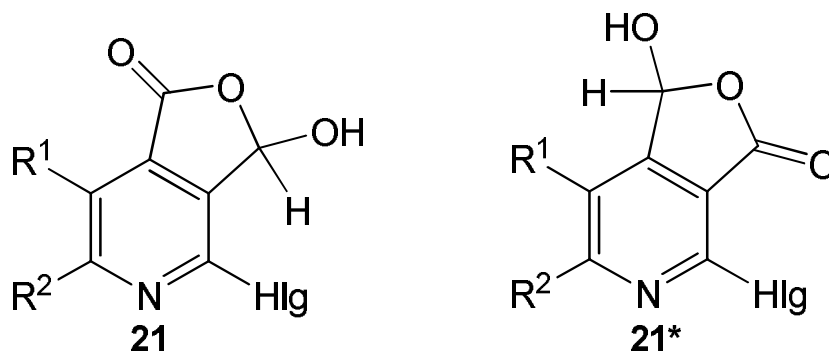


Рисунок 47. Альтернативные изомеры соединения **21**.

Для определения положения гидроксигруппы в фурановом фрагменте галогенпиридина **21** было проведено исследование методом двумерной протон-углеродной спектроскопии ЯМР (НМВС) (рисунок 49). В НМВС-спектре наиболее информативным является корреляционный пик химического сдвига протона при гидроксигруппе (6.64 м.д.) и β -углерода C4 (134.73 м.д.) пиридинового кольца. Также в спектре НМВС присутствуют корреляционные пики протонов алкильных заместителей на углероды пиридинового цикла C1, C2 и C3. Корреляционные сигналы НМВС спектра соединения **216** представлены на рисунке 48 и сведены в таблицу 28. Тем не менее, полученные

результаты не дают однозначного ответа, так как полученные корреляционные пики спектра НМВС отвечают обоим возможным структурам.

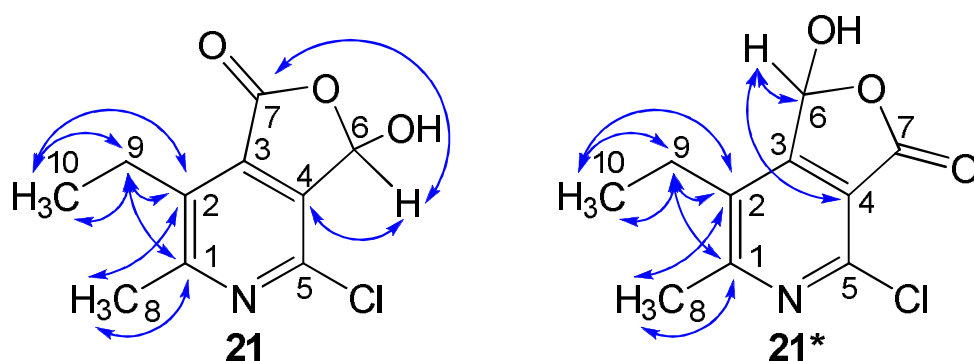


Рисунок 48. Наблюдаемые корреляционные сигналы спектра НМВС { ^1H - ^{13}C } соединения **21б**.

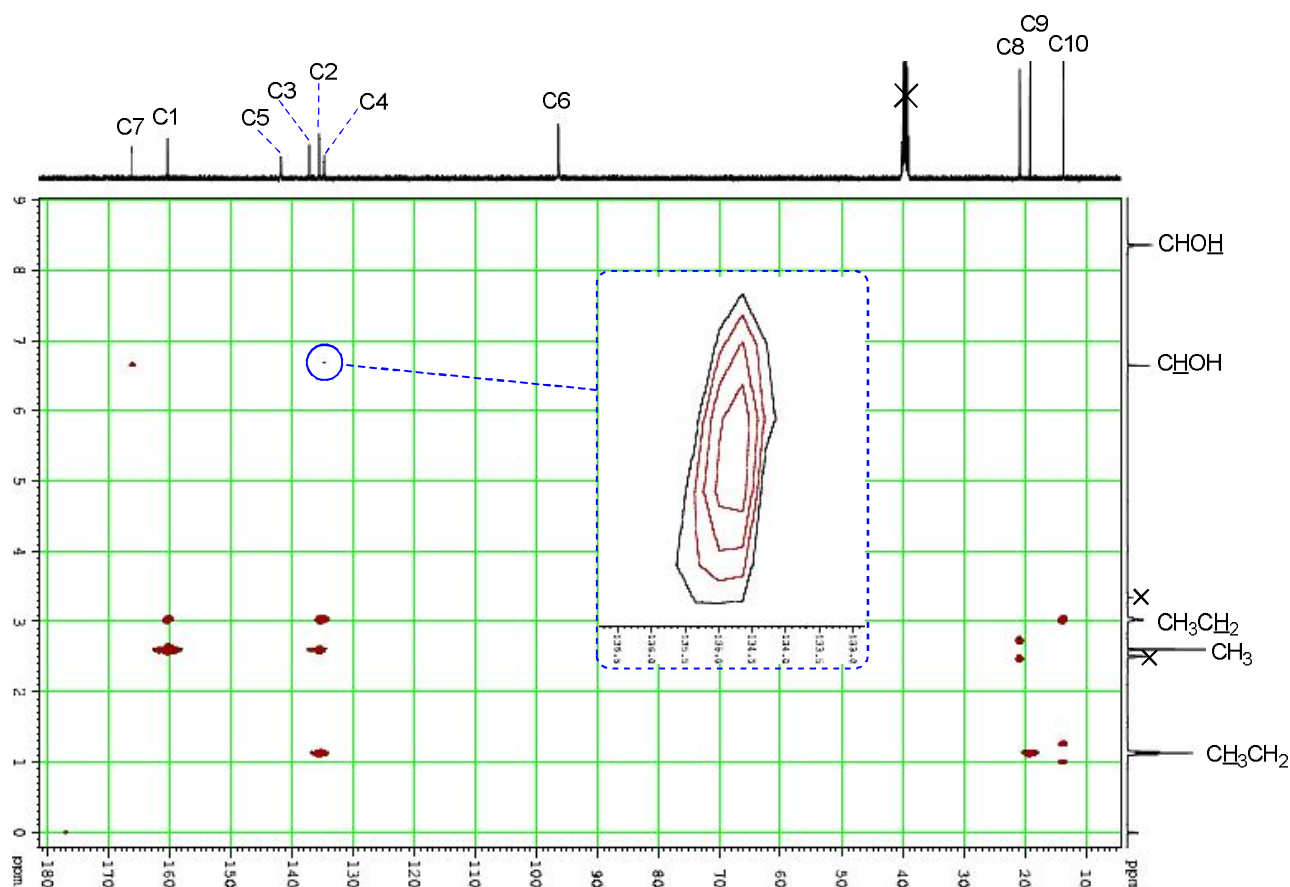


Рисунок 49. Спектр НМВС { ^1H - ^{13}C } соединения **21б** ($\text{DMSO-}d_6$, 500.13 МГц).

Таблица 28. Перечень корреляций в спектре НМВС { ^1H - ^{13}C } соединения **21б**.

^1H , δ , м.д.	^{13}C , δ , м.д.
1.13 (CH_3CH_2)	19.18 (C9), 135.55 (C2)
2.59 (CH_3)	135.55 (C2), 160.44 (C1)
3.03 (CH_3CH_2)	13.75 (C10), 135.55 (C2), 160.44 (C1)
6.64 (CHOH)	134.73 (C4), 166.25 (C7)

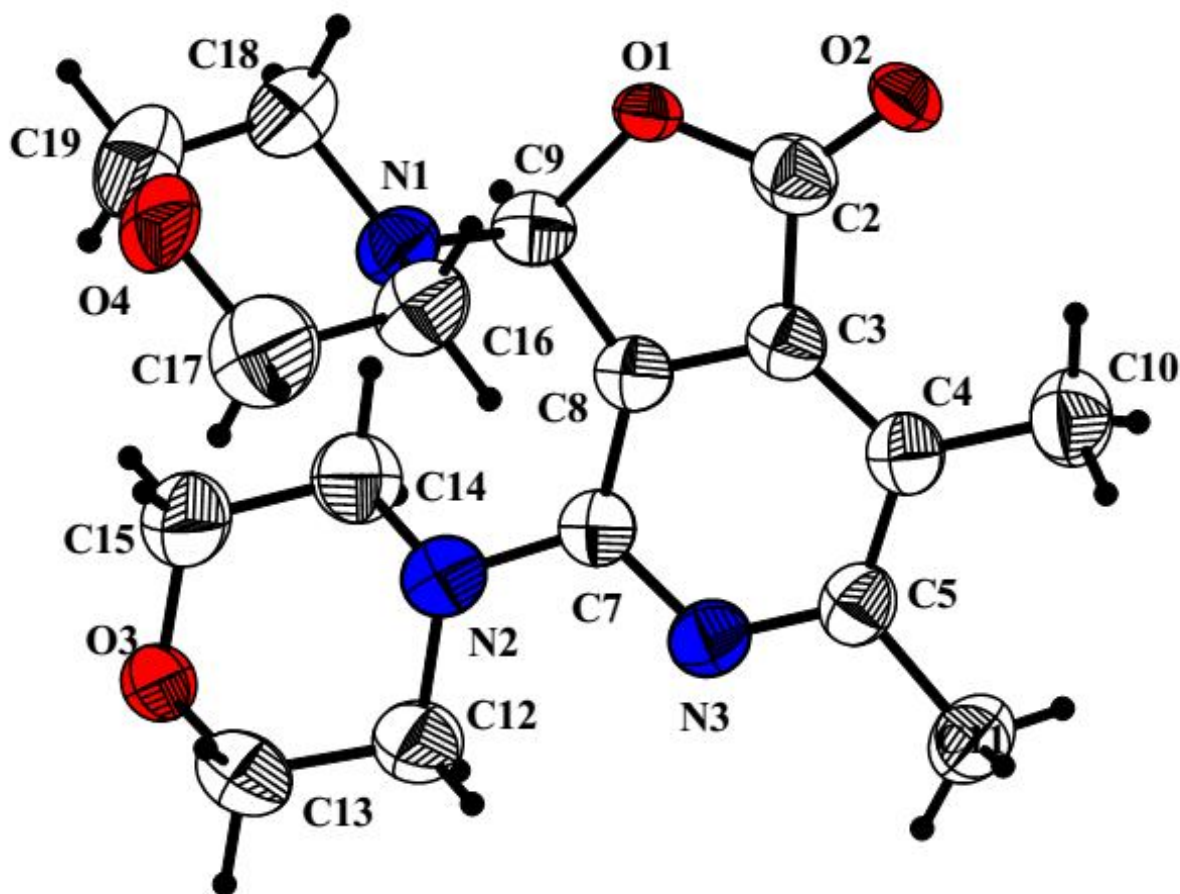


Рисунок 50. Молекулярная структура соединения **22**.

Таким образом, в ходе проведенного исследования был разработан встречный метод синтеза пирроло[3,4-*c*]пиррол-1,3,4,6-тетраонов путем взаимодействия спиранов **9** с раствором галогеноводородных кислот, который позволяет получать ранее неизвестные алкилзамещенные тетраоны **8и-н**.

Показано, что данное превращение начинается со стадии кислотнокатализируемой дециклизации 5-гидроксилактамного фрагмента. Обнаружено, что наряду с диимидами **8** в данном процессе образуются галогенфуропиридины **21**, выход которых повышается с увеличением концентрации галогеноводородной кислоты в реакционной массе.

2.9. Исследование фотолюминесцентных свойств синтезированных соединений

По совокупности физико-химических свойств, к которым, прежде всего, относятся их оптические свойства, производные пиридин-2-онов можно

рассматривать как потенциальные эффективные биологические метки, а также люминесцентные красители. В предыдущих пунктах данного диссертационного исследования (п.п. 2.2, 2.7) был синтезирован ряд пиридин-2-онов, обладающих флуоресцентными свойствами, а именно, 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилы **2**, 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамиды **15**, 1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3,4(2*H*,5*H*)-трионы **17**, 1-имино-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-3,4(2*H*,5*H*)-дионы **20**.

Несомненно, положительным фактором является то, что, несмотря на плохую растворимость в малополярных органических средах, эти соединения обладают интенсивной флуоресценцией даже в сильноразбавленных растворах (10^{-7} М), в том числе водных. Для изучения зависимости эффективности флуоресценции от природы заместителей пиридин-2-онового кольца, а также влияния алкильного фрагмента молекулы нами было проведено изучение спектрально-люминесцентных свойств некоторых синтезированных соединений.

Спектры флуоресценции регистрировали на спектрофлуориметре «ФЛЮОРАТ-02-ПАНОРАМА». Величины относительных квантовых выходов люминесценции были определены с использованием в качестве стандарта 4-метилумбеллиферона (4МУ) в 0.1 М фосфатном буфере с pH 10 ($\Phi_F = 0.63$) [119] при длине волны возбуждения 365 нм и приведены в таблицах 29 и 30. Значение квантового выхода флуоресценции определяли по известной методике при длине волны возбуждения 365 нм [120].

Было выявлено, что соединения **2** и **15** излучают в синей области длин волн (рисунок 51, 52, таблица 29, 30), а наибольшей интенсивностью флуоресценции обладают соединения **2** и **15** с аннелированным циклическим фрагментом. В данном случае существенную роль, по-видимому, играет конформационная жесткость молекулы, исключающая возможность безызлучательных переходов и трат энергии возбуждения на колебания и вращение отдельных фрагментов системы. В случае соединения **15ж** фиксации пространственного строения также способствует ананкомерный заместитель в

циклогексановом кольце. Для соединений **15** наблюдается небольшое смещение максимумов полос поглощения и флуоресценции в более коротковолновую область. Значительного влияния алкильного фрагмента молекулы на положение максимумов выявлено не было.

Таблица 29. Спектральные данные соединений **2а-в,д-и** в этаноле ($\sim 10^{-7}$ М).

Соединение	$\lambda_{\text{макс (погл.)}}$, нм	$A_{\text{макс (погл.)}}$	$\lambda_{\text{макс (исп.)}}$, нм	$F_{\text{макс(исп.)}}$	Φ_F
4МУ	360	0.0459	448	40.05	0,63
2а	384	0.0594	452	29.20	0.48
2б	383	0.0573	451	32.86	0.53
2в	383	0.0543	452	32.88	0.57
2д	388	0.0681	455	34.33	0.59
2е	383	0.0622	450	44.22	0.72
2ж	381	0.0532	451	28.98	0.48
2з	385	0.0674	460	27.47	0.42
2и	386	0.0706	459	30.01	0.47

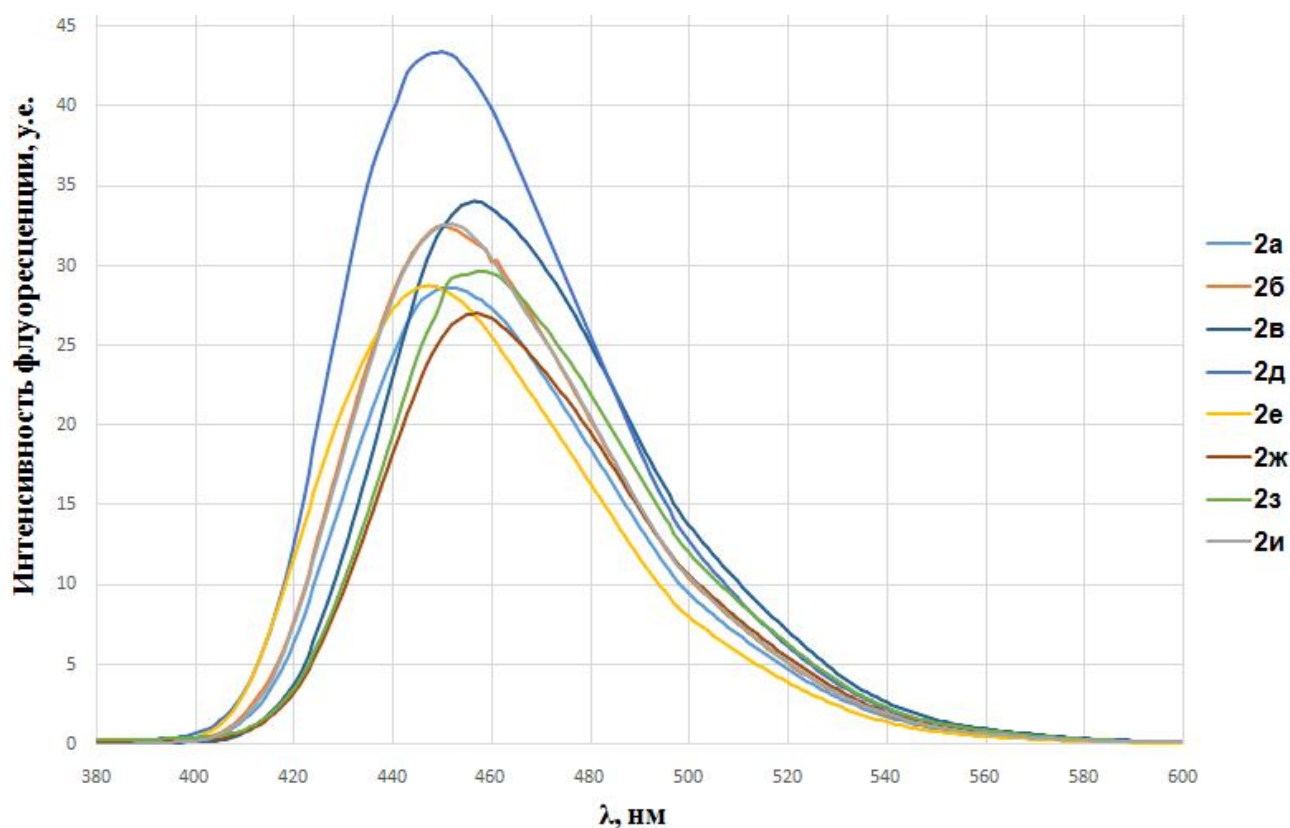
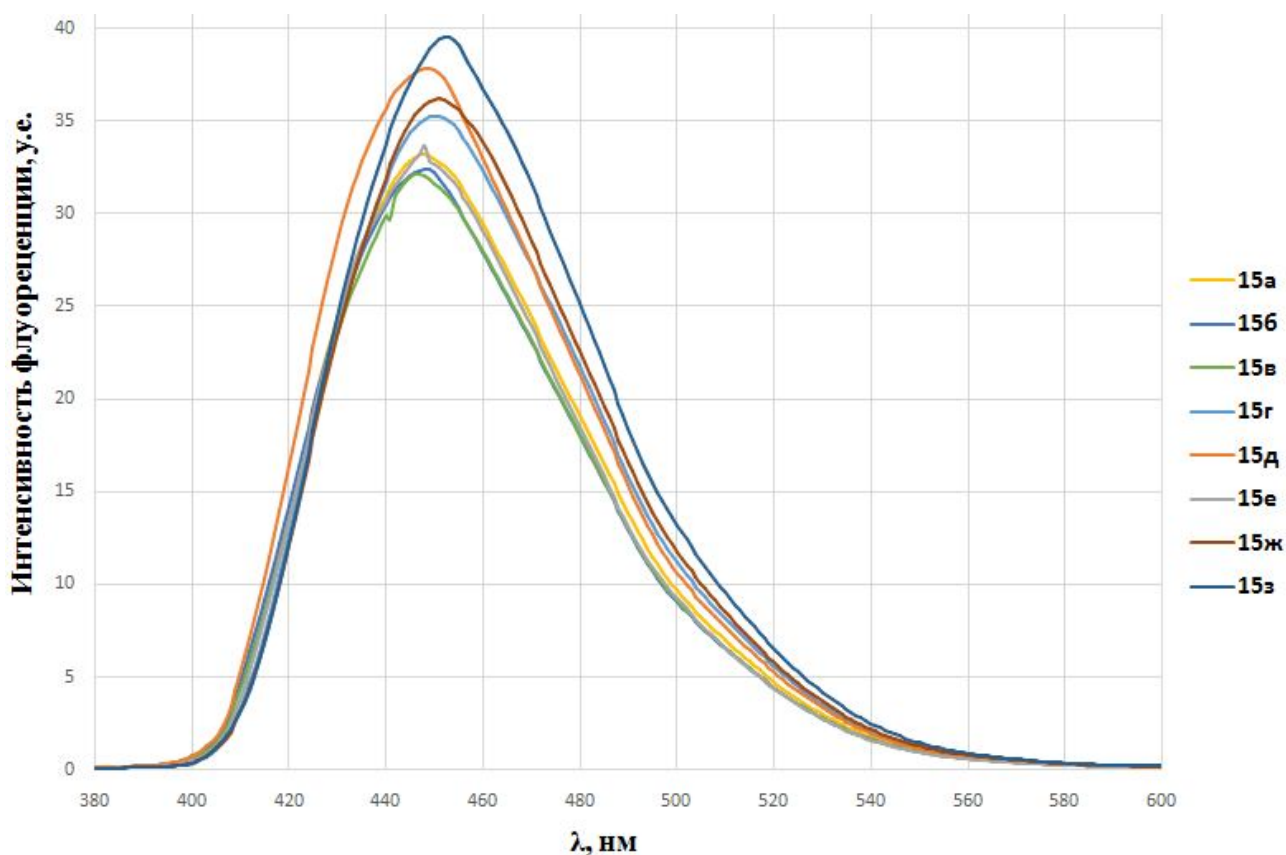


Рисунок 51. Спектры флуоресценции соединений **2а-в,д-и** в этаноле ($\sim 10^{-7}$ М) при длине волны возбуждающего излучения 365 нм.

Таблица 30. Спектральные данные соединений **15а-з** в этаноле ($\sim 10^{-7}$ М).

Соединение	$\lambda_{\text{макс (погл.)}}$, нм	$A_{\text{макс (погл.)}}$	$\lambda_{\text{макс (исп.)}}$, нм	$F_{\text{макс(исп.)}}$	Φ_F
4МУ	360	0.0459	448	40.05	0.63
15а	376	0.0506	448	33.74	0.56
15б	377	0.0499	449	32.65	0.54
15в	378	0.0517	447	32.39	0.54
15г	377	0.0595	451	35.62	0.62
15д	376	0.0566	448	37.89	0.60
15е	381	0.0545	448	33.94	0.51
15ж	379	0.0546	452	36.61	0.65
15з	379	0.0610	454	39.47	0.61

**Рисунок 52.** Спектры флуоресценции соединений **15а-з** в этаноле ($\sim 10^{-7}$ М) при длине волны возбуждающего излучения 365 нм.

Стоит отметить, что соединения **15г,д,з** имеют эффективность флуоресценции на уровне стандартного, а соединения **15ж** и **2е** превышают его.

В случае соединений **17б-г** и **20а-в** наблюдается смещение максимумов полос поглощения и испускания в более длинноволновую, то есть в сине-зеленую область (рисунок 53, 54, таблица 31). Соединения **17в** и **20в** с циклическими алкильными заместителями обладают наибольшей

интенсивностью флуоресценции, что, по-видимому, связано с конформационной жесткостью молекулы, исключающей возможность безызлучательных переходов и трат энергии возбуждения на колебания и вращение отдельных фрагментов системы. Однако интенсивность флуоресценции соединения **20б**, в структуре которого находится жесткий циклогептеновый заместитель, на уровне диметилпроизводного **20а**.

Таблица 31. Спектральные данные соединений **17б-г** и **20 а-в** в этаноле ($\sim 10^{-7}$ M).

Соединение	$\lambda_{\text{макс (погл.)}}$, нм	$A_{\text{макс (погл.)}}$	$\lambda_{\text{макс (исп.)}}$, нм	$F_{\text{макс(исп.)}}$	Φ_F
4МУ	360	0.0459	448	40.05	0,63
17б	402	0.0544	505	6.51	0.23
17в	410	0.0803	509	8.68	0.26
17г	417	0.0771	512	7.34	0.25
20а	393	0.0527	479	17.43	0.46
20б	389	0.0769	479	17.45	0.26
20в	396	0.0682	478	20.35	0.47

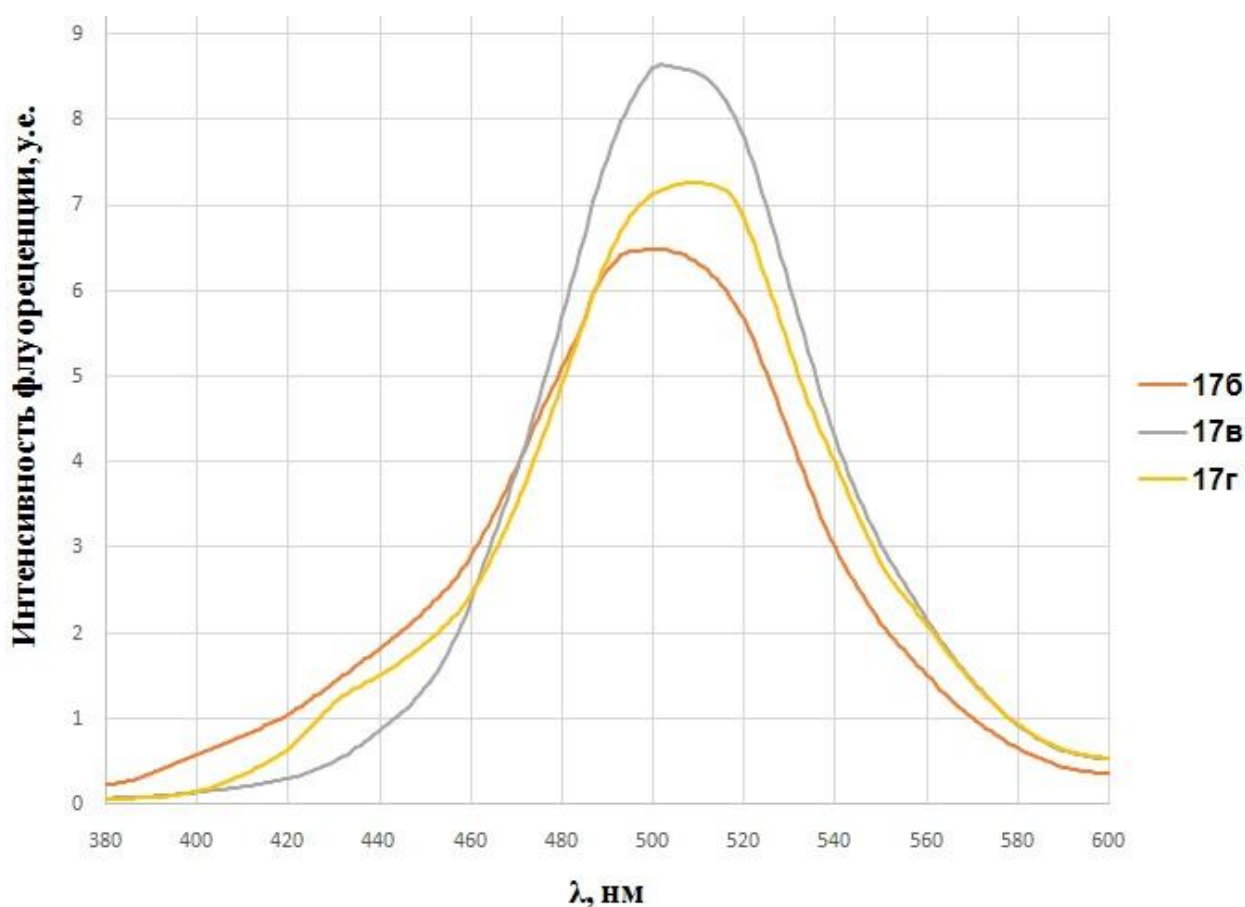


Рисунок 53. Спектры флуоресценции соединений **17б-г** в этаноле ($\sim 10^{-7}$ M) при длине волны возбуждающего излучения 365 нм.

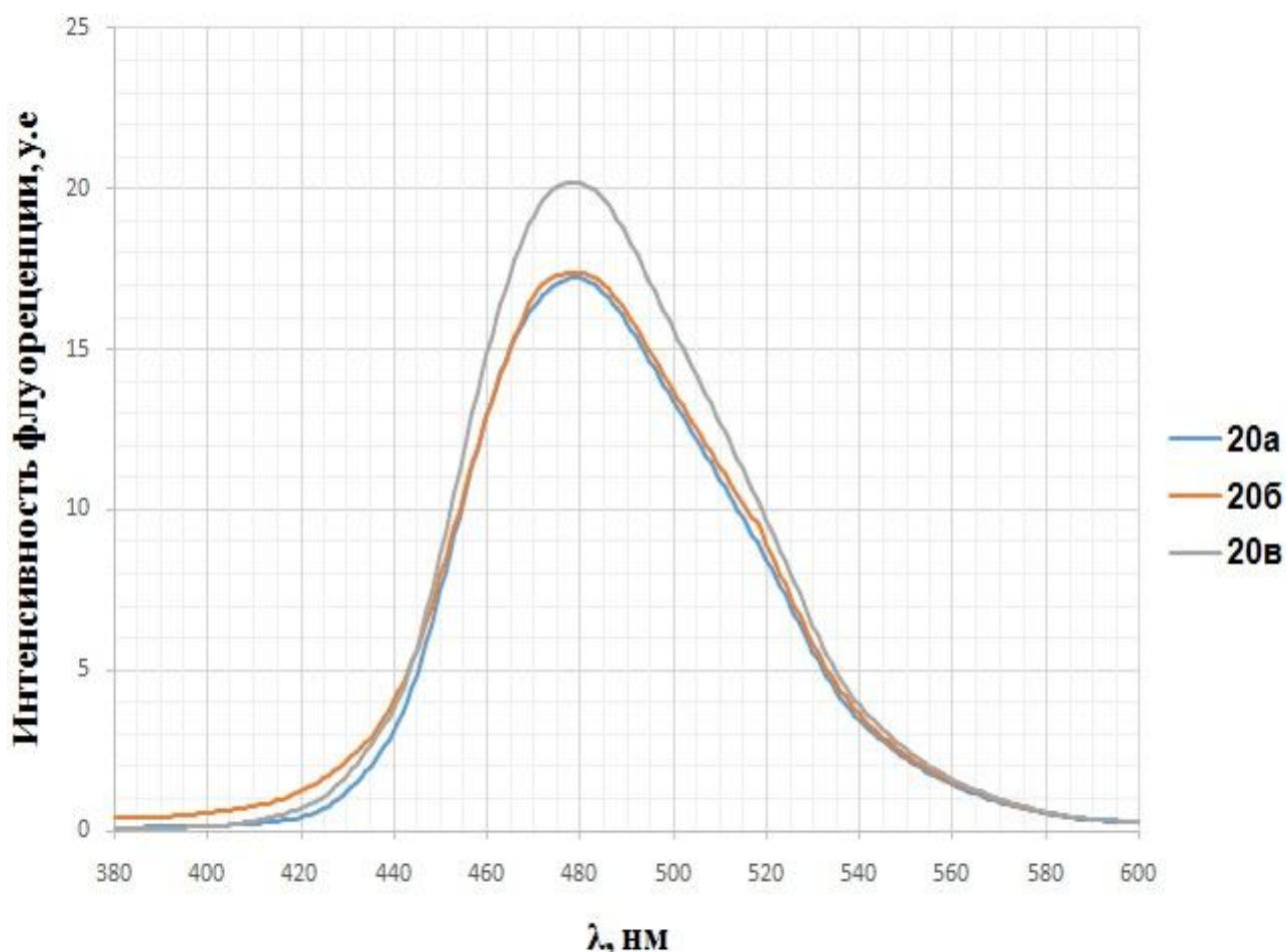


Рисунок 54. Спектры флуоресценции соединений **20а-в** в этаноле ($\sim 10^{-7}$ М) при длине волны возбуждающего излучения 365 нм.

Кроме того, обнаружено, что 3-карбомоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновые кислоты **18а-д** также обладают флуоресцентными свойствами, но характеризуются слабой интенсивностью ($\lambda_{\text{макс (погл.)}} = 347$ нм, $\lambda_{\text{макс (исп.)}} = 445$ нм, $\Phi_F = 0,06$).

Следовательно, можно сделать следующий вывод о влиянии функциональных заместителей в пиридин-2-оне на оптические свойства:

1) алициклические заместители увеличивают конформационную жесткость молекулы и, следовательно, увеличивают интенсивность флуоресценции;

2) при расположении в 3-ем и 4-ом положении пиридин-2-онового кольца карбонитрильных групп максимум полос поглощения находится в области 381-386 нм, максимум полос испускания – 450-460 нм, $\Phi_F = 0,42-0,72$;

3) замена карбонитрильной функции в 3-ем положении обуславливает смещение максимумов полос поглощения и флуоресценции в более коротковолновую область – 376-381 нм, 447-454 нм соответственно, $\Phi_F = 0,51-0,65$;

4) наличие аннелированного пиррольного фрагмента в положении [3,4-с] смещает максимумы полос поглощения и флуоресценции в более длинноволновую область, снижая интенсивность флуоресценции: для соединений **17б-г** – 402-417 нм, 505-512 нм соответственно, $\Phi_F = 0,23-0,26$; для соединений **20а-в** – 389-396 нм, 478-479 нм соответственно, $\Phi_F = 0,26-0,47$;

5) максимумы полос поглощения и флуоресценции 3-карбомоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновых кислот **18а-д** находятся в области 347 нм и 455 нм соответственно, интенсивность флуоресценции низкая $\Phi_F = 0,06$.

На рисунке 55 представлена зависимость спектров флуоресценции от функциональных групп в 3-ем и 4-ом положении пиридин-2-онового цикла на примере одного алкильного заместителя ($R^1 + R^2 = [CH_2]_5$).

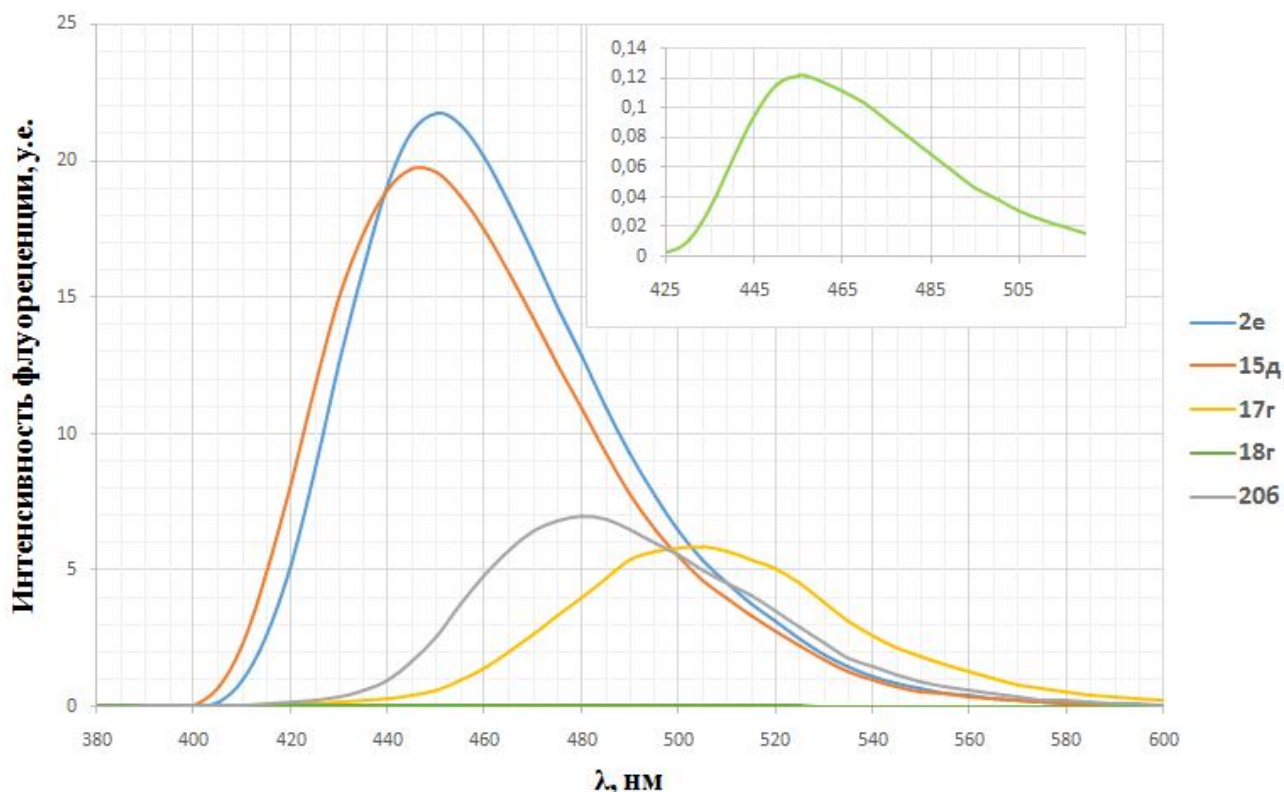


Рисунок 55. Зависимость спектров флуоресценции от функциональных групп в 3-ем и 4-ом положении пиридин-2-онового цикла ($R^1 + R^2 = [CH_2]_5$).

Таким образом, в ходе исследования фотолюминесцентных свойств соединений **2**, **15**, **17** и **20** обнаружено, что они обладают интенсивной флуоресценцией даже в сильноразбавленных растворах ($\sim 10^{-7}$ М). Показано влияние функциональных заместителей в пиридин-2-оновом цикле на оптические свойства молекулы.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol-UV254 и Sorbfil-ПТСХ-АФ-А-УФ, проявляли с помощью УФ облучения, паров йода, термического разложения. ИК спектры снимали на ИК-Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ^1H ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 МГц, растворитель – ацетон- d_6 , ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Масс спектры снимали на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (электронный удар 70 эВ). Элементный анализ CHN проводили на приборе «LaboratoriPřístrojePraha». Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для рентгеноструктурного анализа измеряли на дифрактомерах Enraf-Nonius CAD-4, Bruker SMART 1000 CCD и StadiVariPilatus 100K фирмы STOE, $\text{MoK}\alpha$ излучение. Сбор данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки, обработка дифракционных данных проведено посредством пакета программ «STOEX-Area». Структура решена прямым методом, реализованным в комплексе программ SHELXS-97 [121]. Графические изображения молекулы в кристалле выполнены с использованием программ DIAMOND [122] (Brandenburg, 2000) и ORTEP-3 (Farrugia, 1997). Рентгеноструктурные исследования выполнены с использованием оборудования кафедры общей химии химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре СФ-2000, спектры флюоресценции – на спектрофлуориметре «ФЛЮОРАТ-02-ПАНОРАМА». Для определения относительного квантового выхода люминесценции использовали рабочие растворы определяемого вещества в этаноле с концентрацией $\sim 10^{-8}$ – 10^{-7} (оптическая плотность при длине волны возбуждения $A < 0.05$). В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон в 0.1 М фосфатном буфере pH10 ($\Phi_F = 0.63$) [119]. Значение квантового выхода флуоресценции определяли по известной методике при длине волны возбуждения 365 нм [120].

Синтез 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов

а) 3-Метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил (1а). К раствору 1.28 г (0.01 моль) тетрацианоэтилена в 1,4-диоксане (10 мл) прибавляли 1.08 г (0.015 моль) бутан-2-она, 1-2 капли концентрированной соляной кислоты и перемешивали до полного растворения. По исчезновению в реакционной массе тетрацианоэтилена (проба с гидрохиноном) ее переливали в 100 мл холодной воды. Образующееся масло кристаллизовали интенсивным перемешиванием или внесением затравки. Осадок отделяли фильтрованием, промывали водой, охлажденным пропанолом-2, охлажденным диэтиловым эфиром.

б) 1-(2-Оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил (1д). К 1.28 г (0.01 моль) тетрацианоэтилена прибавляли 1.5-2.0 г (0.015-0.02 моль) циклогексанона и вносили 1-2 капли концентрированной соляной кислоты. Наблюдалась бурная реакция, стакан с реакционной массой интенсивно перемешивали стеклянной палочкой при охлаждении водой (температура бани 25-30°C). Через 2-4 мин застывшую реакционную массу охлаждали, прибавляли в стакан 150-200 мл холодной воды, большие куски размельчали и образующийся белый однородный осадок фильтровали. Промывали небольшим количеством воды, охлажденным пропанолом-2, затем охлажденным диэтиловым эфиром, сушили на воздухе не дольше 2 часов.

Соединения **2б-г,е-ц** синтезировали аналогично по методу **а**. Выходы, т. пл., данные элементного анализа соединения **1б** приведены в таблице 32.

Таблица 32. Выход, температура плавления и данные элементного анализа соединения **1б**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			С	Н	N	
16	84	98-99 (разл.)	63.07	5.34	24.49	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O
			63.15	5.30	24.55	

Синтез 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов **2а-и****5,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрил (2а).**

а) К раствору 0.20 г (1 ммоль) 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1а** в 5 мл 1,4-диоксана добавляли 1,5 мл 80% водного раствора серной кислоты. Реакционную массу перемешивали при температуре 40-50°C в течение 1,5-2 часов. Затем охлаждали, прибавляли к 100 мл охлажденного насыщенного раствора хлорида натрия. Выделившийся кристаллический осадок светло-желтого цвета отфильтровывали, промывали охлажденной водой и охлажденным пропан-2-олом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

б) К раствору 0.32 г (2.5 ммоль) тетрацианоэтилена в 10 мл 1,4-диоксана добавляли 0.20 г (2.7 ммоль) бутан-2-она, 1-2 капли концентрированной соляной кислоты и перемешивали до полного растворения. При исчезновении в реакционной массе тетрацианоэтилена (проба с гидрохиноном) добавляли 2 мл 80% водного раствора серной кислоты. Реакционную массу перемешивали при температуре 40-50°C в течение 1,5-2 часов. Затем охлаждали, прибавляли к 100 мл охлажденного насыщенного раствора хлорида натрия. Выделившийся кристаллический осадок светло-желтого цвета отфильтровывали, промывали охлажденной водой и охлажденным пропан-2-олом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

в) К раствору 0.4 г (2 ммоль) 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1а** в избытке (3-5 мл) этилацетата прибавляли 1,5 мл (80 ммоль) воды, после чего смесь кипятили при перемешивании до выпадения осадка. Затем реакционную массу охлаждали, выпавший осадок промывали горячим ацетоном. Фильтрат упаривали, выпавший осадок соединения **2а** промывали 5 мл этилацетата. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

5-Метил-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрил (2к).

г) К раствору 0.52 г (2 ммоль) 3-метил-4-оксо-4-фенилбутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила в избытке (3-5 мл) этилацетата прибавляли 1,5 мл (80 ммоль) воды, после чего смесь кипятили при перемешивании до выпадения

осадка. Затем реакционную массу охлаждали, выпавший осадок промывали горячим ацетоном. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

Кристаллографические параметры соединения **2е**: a 11.311(4), b 6.877(3), c 14.386(4), V 1088.4(8) Å³, Z 4. Фактор недостоверности R 0.048.

Соединения **2б-и** синтезировали аналогично методу **б**, соединения **2л** – по методу **г**. Выходы, т. пл., данные элементного анализа соединений **2а-л** приведены в таблице 33.

Соединения **2б-и** можно также синтезировать по методу **а** и **в**.

Таблица 33. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **2а-л**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			С	Н	N	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
2а	84	264-265 (265-266 [80])	62.37	4.02	24.35	C ₉ H ₇ N ₃ O
			62.42	4.07	24.27	
2б	81	254-255	64.20	4.89	22.35	C ₁₀ H ₉ N ₃ O
			64.16	4.85	22.45	
2в	79	243-245 (разл.) (238-239 [80])	65.59	5.48	20.96	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O
			65.66	5.51	20.88	
2г	79	227-229 (разл.)	64.89	3.79	22.77	C ₁₀ H ₇ N ₃ O
			64.86	3.81	22.69	
2д	88	261-263 (разл.)	66.43	4.48	21.15	C ₁₁ H ₉ N ₃ O
			66.32	4.55	21.09	
2е	86	252-254 (разл.)	67.43	5.16	19.82	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O
			67.59	5.20	19.71	
2ж	80	289-291 (разл.)	68.63	5.81	18.45	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O
			68.70	5.77	18.49	
2з	81	203-205 (205-207 [78])	67.68	5.26	19.56	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O
			67.59	5.20	19.71	
2и	85	150-151 (153-154 [78])	70.66	6.79	16.36	C ₉ H ₇ N ₃ O
			70.56	6.71	16.42	

1	2	3	4	5	6	7
2к	64	277-279 (разл.)	71.37	3.88	17.91	$C_{14}H_9N_3O$
			71.48	3.86	17.86	
2л	69	252-254 (разл.)	67.87	4.15	15.97	$C_{15}H_{11}N_3O_2$
			67.92	4.18	15.86	

4а-Метил-2-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидрохинолин-3,4,4-трикарбонитрил

(3). К смеси 5 мл абсолютного 1,4-диоксана и 1.5 мл 96% серной кислоты добавляли 0.24 г (1 ммоль) 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1к**. Реакционную массу перемешивали при температуре 35-40°C в течение 2 часов. Затем охлаждали, прибавляли к 100 мл охлажденного насыщенного раствора хлорида натрия. Выделившийся кристаллический осадок отфильтровывали, промывали охлажденной водой и охлажденным пропан-2-олом. Сушили в вакуум-эксикаторе над $CaCl_2$. Выход, т. пл., данные элементного анализа соединения **3** приведены в таблице 34.

Таблица 34. Выход, температура плавления и данные элементного анализа соединения **3**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто-формула
			Вычислено, %			
			С	Н	N	
3	81	220-221 (219-220 [78])	65.05	5.01	23.35	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O
			64.99	5.03	23.32	

4а-Метил-3,4-дициано-2-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидрохинолин-4-

карбоксамид (4). К раствору 0.24 г (1 ммоль) 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1к** в 5 мл пропан-2-ола добавляли 0.5 мл пировиноградной кислоты. Реакционную массу перемешивали при температуре 50-55°C в течение 3 часов. Затем охлаждали, упаривали, выделившийся кристаллический осадок отфильтровывали, промывали водой. Сушили в вакуум-эксикаторе над $CaCl_2$. Выход, т. пл., данные элементного анализа соединения **4** приведены в таблице 35.

Таблица 35. Выход, температура плавления и данные элементного анализа соединения **4**.

Соединение	Выход, %	Т _{пл.} , °C	Найдено, %			Брутто-формула
			Вычислено, %			
			C	H	N	
4	71	246-248	60.58	5.41	21.78	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂
			60.45	5.46	21.69	

8-Циано-1,7,7-триметил-3,5-диоксо-2,6-диазацикло[2.2.2]октан-8-карбоксамид (5). К суспензии 0.21 г (1 ммоль) 3,3-диметил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1л** в 5 мл пропан-2-ола добавляли 0.5 мл пировиноградной кислоты. Реакционную массу перемешивали при температуре 60-65°C в течение 24 часов. Затем охлаждали, упаривали, выделившийся кристаллический осадок фильтровали, промывали водой. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl₂. Выход, т. пл., данные элементного анализа соединения **5** приведены в таблице 36.

Таблица 36. Выход, температура плавления и данные элементного анализа соединения **5**.

Соединение	Выход, %	Т _{пл.} , °C	Найдено, %			Брутто-формула
			Вычислено, %			
			С	Н	N	
5	56	210-212	52.68	5.59	22.46	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₃
			52.79	5.64	22.39	

6-Метил-2-оксо-3-циано-1,2-дигидропиридин-4-карбоксамид (7). К раствору 0.19 г (1 ммоль) 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1м** в 3 мл 1,4-диоксана добавляли 1.5 мл 10% водного раствора серной кислоты. Реакционную массу кипятили в течение 1 часа. Затем охлаждали, выделившийся осадок фильтровали, промывали водой и пропан-2-олом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl₂. Выход, т. пл., данные элементного анализа соединения **7** приведены в таблице 37.

Таблица 37. Выход, температура плавления и данные элементного анализа соединения **7**.

Соединение	Выход, %	Т _{пл.} , °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			C	H	N	
7	63	192	54.15	3.91	23.79	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂
			54.24	3.98	23.72	

Синтез пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6-тетраонов **8а-н**

3а-(2-Адамант-1-ил-2-оксоэтил)пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6(2H,3aH,5H,6aH)-тетраон (8а).

а) К раствору 0.31 г (1 ммоль) 4-адамантил-4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1н** в 10 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре, добавляли при перемешивании 3 мл 96% серной кислоты. Реакционная масса разогревалась. Затем ее перемешивали 5-10 мин при кипячении. Раствор охлаждали, разбавляли 50 мл воды. Нейтрализовывали 25% водным раствором аммиака. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и пропанолом-2.

3а-(2-Оксоциклогексил)пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6(2H,3aH,5H,6aH)-тетраон (8и).

б) К раствору 0.23 г (1 ммоль) 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1д** в 2 мл ацетона прибавляли 2 мл 10%-го раствора гидрокарбоната натрия и перемешивали в течение 24 часов. Затем прибавляли 1 мл конц. HCl и выдерживали в течение 40-48 часов. Образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и пропанолом-2. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl₂.

3а-(3-Оксобутан-2-ил)пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6(2H,3aH,5H,6aH)-тетраон (8к).

в) К суспензии 0.24 г (1 ммоль) 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрила **9а** в 1 мл этанола добавляли 3 мл концентрированного раствора соляной кислоты и кипятили в течение 1 ч.

Реакционную массу упаривали, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, пропанолом-2 и этилацетатом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

Кристаллографические параметры соединения **8л**: a 8.6964(6), b 12.5540(6), c 20.4979(10), $V=2237.9(2)$ Å, Z 8, пространственная группа $Pbca$. Уточнение позиционных и тепловых параметров не водородных атомов проведено в полноматричном анизотропном приближении. Положения атомов водорода определялось как из разностных синтезов Фурье и уточнялись свободно так и рассчитывались, и уточнялись в изотропном приближении по модели “наездника”. Фактор недостоверности R 0.044. CCDC 940654.

Соединения **8б-з** синтезировали аналогично по методу **а**, соединения **8л-н** по методу **в**. Выходы, т. пл., данные элементного анализа соединений **8а-н** приведены в таблице 38.

Соединение **8е** может быть получено по методу **в**.

Таблица 38. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **8а-н**.

Соединени е	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			C	H	N	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
8a	73	268-269	68.69	5.81	8.11	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₅
			68.72	5.85	8.13	
8б	77	242-244 (243-244 [103])	54.19	5.25	10.55	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅
			54.13	5.30	10.52	
8в	68	236-238	58.66	3.50	9.82	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₅
			58.74	3.52	9.79	
8г	83	287-288 (разл.), 278-279 [103])	59.87	3.78	30.43	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₆
			59.96	3.82	30.35	
8д	88	230-232 (разл.) (231-232 [71])	55.56	4.12	7.98	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₇
			55.49	4.07	8.09	

1	2	3	4	5	6	7
8е	71	327-329 (разл.)	59.84 ----- 60.00	4.09 ----- 4.03	9.42 ----- 9.33	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₅
8ж	81	264-266 (разл.) (263- 264[71])	61.08 ----- 61.14	4.45 ----- 4.49	8.99 ----- 8.91	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₅
8з	91	276-277 (разл.) (275-277 [71])	58.11 ----- 58.18	4.23 ----- 4.27	8.55 ----- 8.48	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₆
8и	56	280-282	54.50 ----- 54.55	4.59 ----- 4.58	10.62 ----- 10.60	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₅
8к	36	256-257	50.40 ----- 50.42	4.22 ----- 4.23	11.78 ----- 11.76	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₅
8л	40	264-265	52.36 ----- 52.38	4.81 ----- 4.80	11.08 ----- 11.11	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅
8м	41	335-336	52.41 ----- 52.38	4.79 ----- 4.80	11.10 ----- 11.11	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅
8н	35	312-313	56.15 ----- 56.11	5.08 ----- 5.07	10.04 ----- 10.07	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅

Синтез 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-
карбонитрилов **9а-ж**

**3-Амино-8-гидрокси-8,9-диметил-1,6-диоксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-
карбонитрил 9а.**

а) Растворяли 0,47 г (2 ммоль) 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1а** при интенсивном перемешивании в 2 мл 5% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь выдерживали в течение 1-1,5 часа при комнатной температуре. По завершении реакции (ТСХ) массу охлаждали до температуры 0-5°C, нейтрализовывали охлажденной 20% раствором уксусной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, пропан-2-олом и этилацетатом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl₂.

**3-Амино-8-гидрокси-8,9-диметил-1,6-диоксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-
карбонитрил 9г. б)** Растворяли 0,23 г (1 ммоль) 5-амино-3-(2-метил-3-
оксобутан-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-3,4-дикарбонитрила **12** при

интенсивном перемешивании в 1 мл 5% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь выдерживали в течение 1 часа при комнатной температуре. По завершении реакции (ТСХ) массу охлаждали до температуры 0-5°C, нейтрализовывали охлажденной 20% раствором уксусной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, пропан-2-олом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

Кристаллографические параметры соединения **9е**: a 7.4374(2), b 10.8351(3), c 12.3842(3), $V=893.54(4)$ Å, Z 2. Фактор недостоверности R 0.039. CCDC 907955.

Соединения **9б-ж** синтезировали аналогично по методу **а**. Выходы, т. пл., данные элементного анализа соединений **9а-ж** приведены в таблице 39.

Таблица 39. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **9а-ж**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула
			Вычислено, %			
			С	Н	N	
9а	85	201-202	50.76	5.13	23.76	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₃
			50.84	5.12	23.72	
9б	91	205-206	52.81	5.65	22.34	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₃
			52.79	5.64	22.39	
9в	83	211-212 (разл.)	54.62	6.07	21.16	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₃
			54.54	6.10	21.20	
9г	82	283-284 (разл.)	52.83	5.62	22.41	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₃
			52.79	5.64	22.39	
9д	75	231-232 (разл.)	60.39	6.99	17.56	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃
			60.36	6.97	17.60	
9е	78	284-285 (разл.)	56.53	5.85	20.24	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃
			56.51	5.84	20.28	
9ж	70	225-226 (разл.)	60.44	4.72	18.76	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃
			60.40	4.73	18.78	

5-Амино-3-(2-метил-3-оксобутан-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрил (12).

Растворяли 0.24 г (1 ммоль) 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1к** в 3 мл раствора метанолята натрия, приготовленного путем растворения 0.25 г металлического натрия в 6 мл неабсолютированного метанола. Полученную смесь выдерживали в течение 2-2,5 часа при комнатной температуре. Затем реакционную массу охлаждали до температуры $-10\ldots-5^{\circ}\text{C}$, разбавляли двукратным количеством воды, нейтрализовывали 10% раствором соляной кислоты и оставляли в криокамере при температуре -10°C . Через 20-22 часа реакционную массу размораживали при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и охлажденным пропан-2-олом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 . Дополнительное количество соединения **12** можно извлечь из фильтрата путем экстракции этилацетатом (5×1 мл), с последующим упариванием и перекристаллизацией из пропан-2-ола.

Выход, т. пл., данные элементного анализа соединения **12** приведены в таблице 40.

Таблица 40. Выход, температура плавления и данные элементного анализа соединения **12**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто-формула
			Вычислено, %			
			С	Н	N	
12	59	125-126	61.63	5.89	20.65	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂
			61.75	5.92	20.58	

2-(2-Метокси-3-метилциклогекс-2-енил)-2,3,3-трицианопропанамид (13).

Растворяли 0.24 г (1 ммоль) 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1к** в 3 мл раствора метанолята натрия, приготовленного путем растворения 0.25 г металлического натрия в 6 мл абсолютированного метанола. Полученную смесь выдерживали в течение 1-1,5 часа при комнатной температуре. Затем реакционную массу охлаждали до температуры $-10\ldots-5^{\circ}\text{C}$, разбавляли двукратным количеством воды, нейтрализовывали 10% раствором

соляной кислоты и оставляли в криокамере при температуре -10°C . Через 20-22 часа реакционную массу размораживали при комнатной температуре, выпавший осадок фильтровали, промывали водой и охлажденным диэтиловым эфиром. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 . Дополнительное количество соединения **13** можно извлечь из фильтрата путем экстракции этилацетатом (5×1 мл), с последующим упариванием и перекристаллизацией образующейся массы из пропан-2-ола.

Выход, т. пл., данные элементного анализа соединения **13** приведены в таблице 41.

Таблица 41. Выход, температура плавления и данные элементного анализа соединения **13**.

Соединение	Выход, %	Т _{пл.} , °C	Найдено, %			Брутто-формула
			Вычислено, %			
			C	H	N	
13	59	145-147	61.63	5.89	20.65	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂
			61.75	5.92	20.58	

5-Амино-3-(2-метокси-3-метилциклогексил-2-енил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-3,4-дикарбонитрил (14).

а) Растворяли 0.14 г (0.5 ммоль) 2-(2-метокси-3-метилциклогекс-2-енил)-2,3,3-трицианопропанамида **13** в 1.5 мл раствора метанолята натрия, приготовленного путем растворения 0.25 г металлического натрия в 6 мл метанола. Полученную смесь выдерживали в течение 1-1.5 часа при комнатной температуре. После окончания реакции (ТСХ) реакционную массу охлаждали до температуры $-10 \dots -5^{\circ}\text{C}$, разбавляли двукратным количеством воды, нейтрализовывали 10% раствором соляной кислоты. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

б) Растворяли 0.24 г (1 ммоль) 1-(1-метил-2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1к** в 3 мл раствора метанолята натрия, приготовленного путем растворения 0.25 г металлического натрия в 6 мл метанола. Полученную смесь выдерживали в течение 3-3,5 часа при комнатной температуре, до

исчезновения промежуточно образующегося соединения **13** в реакционной массе (ТСХ). Затем реакционную массу охлаждали до температуры $-10\ldots-5^{\circ}\text{C}$, разбавляли двукратным количеством воды, нейтрализовывали 10% раствором соляной кислоты. Образующийся осадок фильтровали, промывали водой. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 . Дополнительное количество соединения **14** можно извлечь из фильтрата путем экстракции этилацетатом (5×1 мл), с последующим упариванием и перекристаллизацией из пропан-2-ола.

Кристаллографические параметры соединения **14**: $a 7.9434(2)$, $b 12.9713(3)$, $c 13.8199(3)$, $V=1423.95(6)$ Å³, $Z 4$. Фактор недостоверности $R 0.045$.

Выход, т. пл., данные элементного анализа соединения **14** приведены в таблице 42.

Таблица 42. Выход, температура плавления и данные элементного анализа соединения **14**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			С	Н	N	
14	73	215-217	61.79	5.88	20.52	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂
			61.75	5.92	20.58	

Синтез 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидов **15а-и**
5,6-Диметил-2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (15а).

а) К раствору 0.4 г (2 ммоль) 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1а** в 3 мл циклогексанона прибавляли 1,5 г (80 ммоль) воды, после чего смесь перемешивали при температуре $75-80^{\circ}\text{C}$ до образования осадка. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок фильтровали и промывали 5 мл горячего ацетона. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

5-Метил-2-оксо-6-фенил-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (15и).

б) К раствору 0.52 г (2 ммоль) 3-метил-4-оксо-4-фенилбутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1г** в избытке (3-5 мл) этилацетата прибавляли 1,5 мл (80 ммоль) воды, после чего смесь кипятили при перемешивании до выпадения

осадка. Затем реакционную массу охлаждали, выпавший осадок промывали горячим ацетоном. Фильтрат упаривали, выпавший осадок соединения **15и** промывали 1 мл этилацетата. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

Соединения **15б-з** синтезировали аналогично по методу **а**, соединение **15к** – по методу **б**. Выходы, т. пл., данные элементного анализа соединений **15а-к** приведены в таблице 43.

Таблица 43. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **15а-к**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			С	Н	N	
15а	47	225-226 (разл.)	56.46	4.77	21.99	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂
			56.54	4.74	21.98	
15б	44	231-232 (разл.)	58.57	5.38	20.46	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂
			58.53	5.40	20.48	
15в	46	237-238 (разл.)	60.12	6.01	19.24	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂
			60.26	5.98	19.17	
15г	39	237-238 (разл.)	60.95	5.07	19.31	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂
			60.82	5.10	19.34	
15д	48	250-251 (разл.)	62.36	5.68	18.11	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂
			62.33	5.67	18.17	
15е	44	258-259 (разл.)	63.59	6.19	17.16	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂
			63.66	6.16	17.13	
15ж	41	244-245 (разл.)	62.39	5.63	18.11	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂
			62.33	5.67	18.17	
15з	44	268-269	65.84	7.05	15.41	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂
			65.91	7.01	15.37	
15и	14	251-252	66.31	4.35	16.66	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂
			66.40	4.38	16.59	
15к	6	247-248	63.69	4.65	14.75	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃
			63.60	4.63	14.83	

Синтез 6-алкил-2-амино-8а-метокси-6,7,8,8а-тетрагидро-5*H*-хромен-3,4-
дикарбонитрилов **16а-в**

2-Амино-8а-метокси-6,7,8,8а-тетрагидро-5*H*-хромен-3,4-дикарбонитрил (16а). Раствор 0.23 г (1 ммоль) 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1д** в 2 мл абсолютного метанола кипятили в течение 40-60 мин. По завершении реакции (ТСХ) реакционную массу охлаждали и упаривали при комнатной температуре. Выпавший осадок фильтровали и перекристаллизовывали из пропан-2-ола. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl₂.

Кристаллографические параметры соединения **16а**: *a*8.1414(6), *b*8.9768(7), *c*8.9788(7), *V*=574.28(8) Å³, *Z*2. Фактор недостоверности *R* 0.035.

Соединения **16б,в** синтезировали аналогично. Выходы, т. пл., данные элементного анализа соединений **16а-в** приведены в таблице 44.

Таблица 44. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **16а-в**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			C	H	N	
16a	95	173-174 (разл.)	62.30	5.65	18.19	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂
			62.33	5.67	18.17	
16б	90	179-180 (разл.)	63.67	6.18	17.11	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂
			63.66	6.16	17.13	
16в	87	169-170 (разл.)	66.83	7.39	14.64	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂
			66.88	7.37	14.62	

Синтез 1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1,3,4(2*H*,5*H*)-трионов **17а-д**
6,7-Диметил-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-1,3,4(2*H*,5*H*)-трион(17а).

а) К суспензии 0.17 г (1 ммоль) 5,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрила **2а** в 1 мл этанола при перемешивании порциями добавляли 2 мл концентрированной серной кислоты и кипятили в течение 1-1,5 часа. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу охлаждали, прибавляли 50 мл

воды. Выделившийся осадок фильтровали, промывали водой и пропан-2-олом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

б) К суспензии 0.19 г (1 ммоль) 5,6-диметил-2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида **15a** в 1 мл этанола добавляли 2 мл концентрированной соляной кислоты и кипятили в течение 10-30 минут. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу охлаждали, прибавляли 50 мл воды. Выделившийся осадок фильтровали, промывали водой и пропан-2-олом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

Соединения **17б-д** синтезировали аналогично по методу **б**. Выходы, т. пл. (в запаянном капилляре), данные элементного анализа соединений **17a-д** приведены в таблице 45.

Соединения **17б-д** также могут быть синтезированы по методу **а**.

Таблица 45. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **17a-д**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			С	Н	N	
17a	77	305-307 (разл.)	56.13	4.24	14.63	C ₉ H ₈ N ₂ O ₃
			56.25	4.20	14.58	
17б	81	352-354 (разл.)	58.32	4.93	13.48	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃
			58.25	4.89	13.59	
17в	79	337-339 (разл.)	60.67	4.57	12.95	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃
			60.55	4.62	12.84	
17г	89	333-335 (разл.)	61.91	5.25	12.13	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃
			62.06	5.21	12.06	
17д	82	341-342 (разл.)	63.49	5.78	11.28	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃
			63.40	5.73	11.38	

Синтез 3-карбомойл-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновых кислот **18a-д**
3-Карбомойл-5,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновая
кислота(18a).

а) К суспензии 0.34 г (2 ммоль) 5,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрила **2a** в 1 мл этанола добавляли 2 мл 40% водного раствора гидроксида натрия и кипятили в течение 40-60 минут. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу охлаждали, разбавляли 10 мл воды и нейтрализовывали конц. соляной кислотой. Осадок фильтровали, промывали водой и пропан-2-олом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

б) К суспензии 0.38 г (2 ммоль) 5,6-диметил-2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида **15a** в 1 мл этанола добавляли 2 мл 40% водного раствора гидроксида натрия и кипятили в течение 20-40 минут. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу охлаждали, разбавляли 10 мл воды и нейтрализовывали конц. соляной кислотой. Осадок фильтровали, промывали водой и пропан-2-олом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

Соединения **18б-д** синтезировали аналогично по методу **б**. Выходы, т. пл., данные элементного анализа соединений **18a-д** приведены в таблице 46.

Соединения **18б-д** также могут быть синтезированы по методу **а**.

Таблица 46. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **18a-д**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			С	Н	N	
18а	75	249-251	51.35	4.77	13.40	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₄
			51.43	4.80	13.33	
18б	71	220-222 (разл.)	53.49	5.42	12.41	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄
			53.57	5.39	12.49	
18в	85	238-239	56.02	5.08	11.93	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄
			55.93	5.12	11.86	
18г	80	235-236	57.51	5.61	11.24	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄
			57.59	5.64	11.19	
18д	81	231-233	59.16	6.06	10.53	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄
			59.08	6.10	10.60	

Синтез 1-имино-1*H*-пирроло[3,4]пиридин-3,4-дионов **20а-в****1-Имино-1,2,7,8,9,10-гексагидроциклогепта[*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридин-3,4(5*H*,6*H*)-дион (20б).**

а) Растворяли 0.1 г (0.5 ммоль) 2-оксо-4-циано-2,5,6,7,8,9-гексагидро-1*H*-циклогепта[*b*]пиридин-3-карбоксамида **15д** в 1% растворе NaOH и выдерживали при температуре 40-50°C в течение 1-2 минут. Затем реакционную массу нейтрализовывали 1% раствором соляной кислоты, образующийся осадок фильтровали, промывали водой и этанолом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl₂.

1-Имино-6,7-диметил-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-3,4(2*H*,5*H*)-дион (20а).

б) К суспензии 0.19 г (1 ммоль) 5,6-диметил-2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида **15а** в 1 мл этанола добавляли 4 мл водного раствора аммиака и кипятили в течение 45-60 минут. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу охлаждали, выделившийся осадок фильтровали, промывали водой и этанолом. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl₂.

Кристаллографические параметры соединения **20б**: *a* 8.9277(3), *b* 13.1935(5), *c* 10.3005(3), *V*=1204.84(7) Å³, *Z*4. Фактор недостоверности *R* 0.040.

Соединение **20б,в** синтезировали аналогично по методу **б**. Выходы, т. пл., данные элементного анализа соединений **20а-в** приведены в таблице 47.

Соединения **20а,в** также могут быть синтезированы по методу **а**.

Таблица 47. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **20а-д**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			С	Н	N	
20а	73	274-275 (разл.)	56.47	4.76	22.05	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂
			56.54	4.74	21.98	
20б	81	281-283 (разл.)	62.39	5.68	18.14	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂
			62.33	5.67	18.17	
20в	78	297-299 (разл.)	63.75	6.13	17.03	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂
			63.66	6.16	17.13	

Синтез 4-галоген-3-гидроксифуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов **21а-д**
3-Гидрокси-6,7-диметил-4-хлорфуро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-он (21а). К раствору 0.47 г (2 ммоль) 3-амино-8-гидрокси-8,9-диметил-1,6-диоксо-2,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрила **9а** в 3 мл конц. соляной кислоты добавляли 1 мл PCl_3 . Наблюдалось выделение газообразной хлороводородной кислоты. Затем реакционную массу кипятили 40-50 минут, охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (5 раз по 2 мл). Экстракт упаривали, образовавшийся осадок перекристаллизовывали из пропан-2-ола. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

Соединения **21б,в** синтезировали аналогично.

Соединения **21г-е** синтезировали аналогично с использованием вместо раствора HCl раствора HBr , вместо PCl использовали PBr .

Выходы, т. пл., данные элементного анализа соединений **21а-ж** приведены в таблице 48.

Таблица 48. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **21а-ж**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			C	H	N	
21a	38	180-181	50.51	3.74	6.66	C ₉ H ₈ ClNO ₃
			50.60	3.77	6.56	
21б	42	203-205	52.87	4.40	6.09	C ₁₀ H ₁₀ ClNO ₃
			52.76	4.43	6.15	
21в	41	173-174	54.79	4.96	5.87	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₃
			54.67	5.00	5.80	
21г	35	186-187	41.77	3.16	5.48	C ₉ H ₈ BrNO ₃
			41.89	3.12	5.43	
21д	43	211-212	44.03	3.67	5.19	C ₁₀ H ₁₀ BrNO ₃
			44.14	3.70	5.15	
21е	44	179-181	46.27	4.25	4.94	C ₁₁ H ₁₂ BrNO ₃
			46.18	4.23	4.90	

6,7-Диметил-3,4-диморфолинофуоро[3,4-с]пиридин-1(3H)-он (22). Раствор 0.26 г (1 ммоль) 4-бром-3-гидрокси-6,7-диметилфуоро[3,4-с]пиридин-1(3H)-он **21г** в 3 мл морфолина кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 10-кратным количеством воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали перекристаллизовывали из пропан-2-ола. Сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 .

Выходы, т. пл., данные элементного анализа соединений **21а-ж** приведены в таблице 49.

Таблица 49. Выход, температура плавления и данные элементного анализа соединения **22**.

Соединение	Выход, %	Т пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула
			Вычислено, %			
			C	H	N	
22	68	178-180	61.11	6.89	12.71	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₄
			61.25	6.95	12.60	

ВЫВОДЫ

1. Показано, что превращение 3-монозамещенных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов под действием воды в сернокислой среде приводит к образованию 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов, для которых также разработан однореакторный способ синтеза на основе взаимодействия тетрацианоэтилена с кетонами в кислой среде. Предложенный путь образования 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов подтверждается синтезом 4а-метил-2-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидрохиолин-3,4,4-трикарбонитрила, 4а-метил-3,4-дициано-2-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидрохиолин-4-карбоксамид и 6-метил-2-оксо-3-циано-1,2-дигидропиридин-4-карбоксамид взаимодействием ТЦА с водой в кислой среде.
2. Обнаружено, что формирование пятичленных гетероциклов при взаимодействии ТЦА с водой в кислой среде возможно лишь в случае тетрацианоэтилированных метиладамантилкетона, пинаколина и жирноароматических кетонов в результате гидролиза цианогрупп тетрацианоалканона с образованием пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6(2*H*,3а*H*,5*H*,6а*H*)-тетраонов.
3. Установлено, что в основной среде образование солей по СН-кислотному центру ТЦА на начальном этапе взаимодействия позволяет селективно задействовать β-цианогруппы, результатом чего становится возможен синтез спиросистем – 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилов. Получение в результате взаимодействия ТЦА с метанолятом натрия 2-(2-метокси-3-метилциклогекс-2-енил)-2,3,3-трицианопропанамида, формирование которого осуществляется через ранее неописанную стадию перететрацианоэтилирования тетрацианоалканона, подтверждает промежуточное образование трицианопропанамида в результате внутримолекулярного гидролиза β-цианогруппы при образовании спирапов. Обнаружено два направления превращения 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилов в кислых средах, в

результате которых синтезированы недоступные из ТЦА алкилзамещенные пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6(2*H*,3*aH*,5*H*,6*aH*)-тетраоны и ранее неизвестные 4-галоген-3-гидроксифуро[3,4-с]пиридин-1(3*H*)-оны.

4. Впервые найдено, что проведение взаимодействия ТЦА с водой в отсутствие катализатора приводит к образованию смеси 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидов и 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов в равном соотношении. Обнаружена возможность реализации в этих условиях внутримолекулярного 1,4-взаимодействия гидрокси- и цианогрупп в промежуточных структурах при образовании 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидов, которое подтверждается невозможностью их образования путем гидролиза цианогруппы в третьем положении 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов. Обнаружено, что взаимодействие 3,3-дизамещенных тетрацианоалканонов с водой без катализатора сопровождается перететрацианоэтированием.
5. Синтезирован ряд цианозамещенных пиридин-2-онов и их производных, проявляющих флуоресцентные свойства, и исследованы их спектральные характеристики. Показано, что наибольшей интенсивностью флуоресценции обладают пиридин-2-оны, содержащие в структуре карбонитрильную группу – 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилы и 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамиды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винклер, Р. Химия тетрацианоэтилена / Р. Винклер // Успехи химии. – 1963. – Т. 31. – № 12. – С. 1525-1536.
2. Fatiadi, A.J. New applications of the tetracyanoethylene in organic chemistry / A.J. Fatiadi // Synthesis. – 1986. – № 4. – P. 249-284.
3. Fatiadi, A.J. Addition and cycloaddition reaction of tetracyanoethylene in organic chemistry / A.J. Fatiadi // Synthesis. – 1987. – № 9. – P. 749-789.
4. Шаранин, Ю.А. Взаимодействие карбонильных соединений с α,β -непредельными нитрилами – удобный путь синтеза карбо- и гетероциклов / Ю.А. Шаранин, М.П. Гончаренко, В.П. Литвинов // Успехи химии. – 1998. – Т. 67 – № 5. – С. 442-472.
5. Противоопухолевая активность производных полинитрилов / О.Е. Насакин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т.34. – № 4. – С.11-23.
6. N-methylpyridinium 3-cyano-4-(dicyanomethylene)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-olate / V.A.Tafeenko [и др.] // Acta Cryst. – 2004. – C60. – o297 -o299.
7. Ammonium 3-cyano-4-(dicyanomethylene)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-olatemonohydrate / V.A.Tafeenko [и др.] // Acta Cryst. – 2005. – C61. – o366-o368.
8. Luminescent properties of three structures built from 3-cyano-4-dicyanomethylene-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-olate and cadmium / V.A.Tafeenko [и др.] // Acta Cryst. – 2007. – C63. – m541-m547.
9. Synthesen mit Nitrilen. Phenylhydrazone des Dicyanmethylenindandions: Struktur und Farbe / H. Junek [и др.] // Helv. Chem. Acta – 1972. – Vol. 55– P.1459-1466.
10. Cyanocarbon chemistry. III. Addition reactions of tetracyanoethylene / W.I. Middleton [и др.] // Journal of the American Chemical Society. – 1958. – Vol. 80. – № 11 – P. 2783-2788.

11. Middleton, W.I. Alpha-(1,1,2,2-tetracyanoethyl)-ketones and their preparation / W.I. Middleton // U.S. Patent 2762837 – 1956.
12. Николаев, Е.Г. Синтез, реакционная способность и биологическая активность тетрацианэтилированных кетонов и их производных : автореф. дис. канд. хим. наук : 02.00.03 / Николаев Евгений Григорьевич. – М., 1985. – 23с.
13. Masilamani, D. Ene-type reaction through the intermediacy of the 1,4-dipolar ion in the reaction of tetracyanoethylene with nucleophilic double bonds in liquid sulfur dioxide / D. Masilamani M.E., Reuman M.M. Rogic // J. Org. Chem. – 1980. – Vol. 45. – № 23. – P. 4602-4605.
14. Взаимодействие тетрацианоэтилена с метил(алкил) кетонами / Е.Г. Николаев [и др.] // Журн. орг. химии. – 1984. – Т. 20. – № 1. – С. 205-206.
15. Williams, J.K. Cyanocarbon chemistry. 19. Tetracyanocyclobutanes from tetracyanoethylene and electron-rich alkenes / J.K. Williams, D.W. Wiley, B.C. McKusick // J. Am. Chem. Soc. – 1962. – Vol. 84. № 11. – P. 2210-2215.
16. Bartlett, P.D. Mechanisms of cycloaddition / P.D. Bartlett // Q. Rev. Chem. Soc. – 1970. – Vol. 24. – P. 473-497.
17. Steiner, G. Tetracyanoethylene and enol ethers. Rates of 2+2 => 4 cycloadditions and structural variation of the enol ether / G. Steiner, R. Huisgen // Tetrahedron Lett. – 1973. – Vol. 13. – № 39. – P. 3763-3768.
18. Steiner, G. 2+2 => 4 Cycloadditions of tetracyanoethylene to enol ethers; activation parameters as mechanistic criteria / G. Steiner, R. Huisgen // Tetrahedron Lett. – 1973. – Vol. 13. – № 39. – P. 3769-3772.
19. Steiner, G. Tetracyanoethylene and enol ethers. Dependence of cycloaddition rate on solvent polarity / G. Steiner, R. Huisgen // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – Vol. 95. – № 11. – P. 5056-5058.
20. Huisgen, R. Tetracyanoethylene and enol ethers. A model for 2+2 cycloadditions via zwitterionic intermediates / R. Huisgen // Acc. Chem. Res. – 1977. – Vol. 10. – № 4. – P. 117-124.
21. Huisgen, R. Can tetramethylene intermediates be intercepted / R. Huisgen //

Acc. Chem. Res. – 1977. – Vol. 10. – P. 199-206.

22. Gotoh, N. Zwitterionic tetramethylenes as the common intermediates in the cycloaddition and polymerization reactions of n-vinylcarbazole with electrophilic tetrasubstituted ethylenes: a new explanation for "charge-transfer" initiation / N. Gotoh, A.B. Padias, H.K. Hall // J. Am. Chem. Soc. – 1986. – Vol. 108. № 16. – P. 4920-4931.
23. Clennan, E.L. The unexpected regioselectivity in the singlet oxygen cycloadditions to electron-rich 1,3-butadienes / E.L. Clennan, K.K. Lewis // J. Am. Chem. Soc. – 1987. – Vol. 109. – № 8. – P. 2475-2478.
24. Huisgen, R. Nonstereospecificity in [2+2] cycloadditions of tetracyanoethylene to enol ethers / R. Huisgen, G. Steiner // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – Vol. 95. – № 15. – P. 5054-5055.
25. Huisgen, R. Reversibility of zwitterion formation in the [2+2] cycloaddition of tetracyanoethylene to enol ethers / R. Huisgen, G. Steiner // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – Vol. 95. – № 15. – P. 5055-5056.
26. [2+2] Cycloaddition of tetracyanoethylene to enol ethers. Structure of the product of interception with alcohol / J. Karle [и др.] // J. Am. Chem. Soc. – 1975. – Vol. 97. № 18. – P. 5285-5287.
27. Huisgen, R. Trapping of the 1,4-dipole formed in the 2 + 2-cycloaddition of tetracyanoethylene to enol ethers / R. Huisgen, R. Schug, G. Steiner // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1974. – Vol. 13. – № 1. – P. 80-81.
28. Schug, R. 1,4-Dipolar cycloadditions as trapping reactions for zwitterionic intermediates of 2+2 cycloadditions / R. Schug, R. Huisgen // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1975. – P. 60-61.
29. (Z)-2-Methoxy-1,2-diphenylvinylalcohol, ein bemerkenswert stabiles enol / J.F. McGarrity [и др.] // Angew. Chem. – 1983. – Vol. 95. – № 5. – P. 426-427.
30. Haines, R.M. Electron spin resonance of transient negative ions in the formation of donor-acceptor charge-transfer complexes of solvent-tetracyanoethylene systems / R.M. Haines, A. Pryce, L. Shields // J. Chem. Soc. (B). – 1970. – P. 820-822.

31. Bergens, S.H. Homogeneous Catalysis. Catalytic Production of Simple Enols / S.H. Bergens, B. Bosnich // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – Vol. 113. – № 3 – P. 958-967.
32. Cyanocarbon chemistry-synthesis and chemistry of tetracyanoethylene / T.L. Cairns [и др.] // J. Am. Chem. Soc. – 1957. – Vol. 79. – № 9 – P. 2340-2341.
33. Взаимодействие тетрацианоэтилена с 2-замещенными циклогексанонами / В.П. Шевердов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2002. – Т. 38. – № 7. – С. 1043-1046.
34. Способ получения $\beta,\beta,\gamma,\gamma$ -тетрацианокетонов / О.Е. Насакин [и др.] // А.С. СССР № 759507 – 1979.
35. Синтез замещенных пиридинов взаимодействием тетрацианоэтилированных кетонов с хлористо- и бромистоводородными кислотами / О.Е. Насакин [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1987. – Т. 23. – № 5. – С. 653-656.
36. Насакин, О.Е. Химия полициансодержащих соединений / О.Е. Насакин, П.М. Лукин, Е.Г. Николаев // Чебоксары: ЧГУ. – 1985. – 44 с.
37. Тетрацианоэтилирование циклододеканола и дигидроэпиандростерона до $\beta,\beta,\gamma,\gamma$ -тетрацианоалканолов и их взаимодействие с акролеином / В.П. Шевердов [и др.] // Журнал общей химии. – 2002. – Т. 72. – № 5. – С. 877-878.
38. Прегненолон и ацетат 16-дегидропрегненолона в реакциях с тетрацианоэтиленом / М.Ю. Беликов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46. № 7. – С. 1090-1091.
39. Sasaki, T. Molecular design by cycloaddition reactions. XXV. High peri- and regiospecificity of phencyclone / T. Sasaki, K. Kanematsu, K. Lizuka // J. Org. Chem. – 1976. – Vol. 41. – № 7. – P. 1105-1112.
40. Tadashi, S. Molecular Design by Cycloaddition Reaction. Part 43. Cycloaddition Reactions of Silyl Enol Ethers of 2-Acetylfuran and -thiophene and Related Benzo Analogues / S. Tadashi, I. Yukio, O. Masatomi // Journal of Chemical Research, Miniprint – 1984. – № 7. – P. 1972-1997.

41. Клемон, Д.П. Синтез и реакции производных 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндола : автореф. дис. канд. хим. наук : 02.00.03 / Клемон Дмитрий Павлович. – М., 1985. – 24 с.
42. Дагер, К. Реакция тетрацианоэтилирования и перегруппировка Фишера в ряду 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндолов / К. Дагер, П.Б. Терентьев, Н.С. Куликов // Химия гетероциклических соединений. – 1986. – № 2. – С. 217-221.
43. Ершов, О. В. Взаимодействие тетрацианоэтилена с α,β -непредельными, β -гидрокси- и α -хлоркетонами : автореф. дис. канд. хим. наук : 02.00.03 / Ершов Олег Вячеславович. – Чебоксары, 2000. – 21 с.
44. Булкин, В.В. Синтез, реакционная способность и биологическая активность тетрацианоциклоалканов : автореф. дис. канд. хим. наук : 02.00.03 / Булкин Владимир Владимирович. – Чебоксары, 2004. – 21 с.
45. Взаимодействие тетрацианоэтилена с α,β -непредельными кетонами / О.В. Ершов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2000. – Т. 36. – № 4. – С. 617-618.
46. Reaction of α,β -unsaturated ketones with tetracyanoethylene / V.P. Sheverdov [и др.] // Tetrahedron. – 2001. – Vol. 57. – № 17. – P. 5815-5824.
47. Differences in Rates of Diels-Alder Reactions as Experimental Indicators of Synchronous or Asynchronous Transition States / R.N. Buckle [и др.] // Tetrahedron. – 1999. – Vol. 55. – № 38. – P. 11455-11464.
48. Ducker, J.M. The reaction of ethentetracarbonitrile with acyclic β -dicarbonyl compounds and related studies / J.M. Ducker, M.J. Gunter // Australian Journal Chemistry. – 1973. – Vol. 26. – № 7. – P. 1551-1569.
49. Rappoport, Z. Nucleophilic attacks an carbon-carbon double bonds. Part XX. Reaction of active methylene compounds with Electrophilic Olefins. Formation of Substituted 2-Amino- 4-cyano-4*H*-pyrans / Z. Rappoport, D. Ladkani // Journal Chemistry Society. Perkin Transaction 1. – 1974. – P. 2595-2601.
50. Regioselective Carbon–Carbon Bond Formation Reactions between TCNE or TCNQ and a Quinonoid Ring / P. Braunstein [и др.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2006. – Vol. 45. – P. 1393–1397.

51. Синтез диэтил 5-гидрокси-2-оксо-7-фенил-3,4-дициано-4а,7-дигидро-1H-хинолин-6,8-дикарбоксилата и его реакция с пиперидином / В.П. Шевердов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2001. – Т. 37. – № 9. – С. 1421-1422.
52. Junek, H. Synthesen mit Nitrilen XXXI. Chromene und Chinoline durch Tetracyanoalkylierung von cyclischen 1,3-Diketonen / H. Junek, H. Aigner // Zeitschrift für Naturforschung B. – 1970. – № 25. – P. 1423-1426.
53. Junek, H. Synthesen mit nitrilen, 30. Mitt. Die direkte tetracyan-alkylierung von chinisatin mit malonsäuredinitril / H. Junek, H. Aigner // Monatshefte für Chemie. – 1971. – Bd. 102. – S. 622-626.
54. Каюков, Я.С. Синтез полицианозамещенных гидрированных производных пиридина взаимодействием 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с 1,3,5-триарил-2,4-диаза-1,4-пентадиенами и изучение их свойств : автореф. дис. канд. хим. наук : 02.00.03 / Каюков Яков Сергеевич. – М., 1997. – 22с.
55. Уточнение структуры продуктов взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с альдегидами / Я.С. Каюков [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – Т. 33. – № 4. – С. 497-499.
56. Взаимодействие β,β,γ,γ-тетрацианоалканонов с альдегидами / А.В. Еремкин [и др.] // Тезисы докладов XII Российской научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург. – 2002. – С.198-199.
57. Взаимодействие тетрацианэтилированных кетонов с альдегидами. Синтез 3-имино-2,6-диоксабицикло-[2,2,2]октанов / О.Е. Насакин [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1984. – Т. 20. – № 11. – С. 1462-1466.
58. Взаимодействие тетрацианоэтилена с альдегидами. Синтез 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов / А.В. Еремкин [и др.] // Журн. орг. химии. – 2006. – Т. 42. – № 2. – С. 210-214.
59. Шевердов, В.П. Получение замещенных цикlopентенов при взаимодействии акролеина с β,β,γ,γ-тетрацианоалканами / В.П. Шевердов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2001. – Т. 37. – № 5. – С. 778-779.
60. Синтез 3,4,4-трициано-1-формил-2-амино-1-циклопентенов / Д.В.

- Григорьев [и др.] // Тезисы докладов молодежной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург. – 2000. – С. 305.
61. Синтез 4-формил-3-циклопентен-1,1,2-трикарбонитрилов / В.П. Шевердов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2005. – Т. 41. – № 12. – С. 1795-1801.
62. Yokozawa, T. Spontaneous Addition of Active Methine Compounds to Enol Ethers and α,β -Unsaturated Ketones in Aprotic Polar Solvent / T. Yokozawa, M. Oishi, T. Yasukazu // Journal of Organic Chemistry. – 2000. – Vol. 65. – № 6. – P. 1895-1897.
63. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с 1,3,5-триарил-2,4-диаза-1,4-пентадиенами / Я.С. Каюков [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1996. – Т. 32. – № 10. – С. 1395-1409.
64. Синтез и некоторые свойства 2-арил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов / О.Е. Насакин [и др.] // Тезисы докладов участников межинститутского colloquium по химии азотистых гетероциклов. – Черноголовка. – 1995. – С. 140.
65. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с гидробензамидом / П.С. Утейкин [и др.] // Тезисы докладов V Всероссийской студенческой научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 1995. – С. 94.
66. Синтез и свойства 3,3,4,4-тетрациано-1,2,3,4-тетрагидропиридинов / И.В. Толканева [и др.] // Тезисы докладов VI Всероссийской студенческой научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 1996. – С. 97.
67. Реакционная способность $\beta,\beta,\gamma,\gamma$ -тетрациано-, β,β -дицианоалканонов и 5-амино-4-циано-2,3-дигидрофуранов / О.Е. Насакин [и др.] // Журнал общей химии. – 1999. – Т. 69. – № 2. – С. 302-311.
68. Реакции тетрацианэтилированных кетонов с хлористоводородной и бромистоводородной кислотами. Синтез 2-хлор(бром)-3,4-дицианопиридинов / О.Е. Насакин [и др.] // Химия гетероциклических

соединений. – 1984. – Т. 20. – № 11. – С. 1574.

69. Липин, К.В. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с галогеноводородными кислотами : автореф. дис. канд. хим. наук : 02.00.03 / Липин Константин Владимирович. – Казань, 2009. – 20 с.
70. Трехкомпонентный синтез 2-хлорпиридин-3,4,-дикарбонитрилов / К.В. Липин [и др.] // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46. – № 4. – С. 623-624.
71. Взаимодействие 4-арил-4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с хлороводородной кислотой / О.В. Ершов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2009. – Т. 45. – № 3. – С. 484-485.
72. Трехкомпонентный «домино» синтез 1,8-диалкил-3-галоген-8-метил-6-оксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилов / О.В. Ершов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2009. – Т. 45. № 3. – С. 479-480.
73. Synthesis of 2-halo-6-hydroxy-5,5-dimethyl(ethyl)-5,6-dihydro-1*H*-pyridine-3,4,4-tricarbonitriles by the reaction of tetracyanoethylenes with aldehydes / A.V. Eremkin [и др.] // Mendeleev Communications. – 2006. – Vol. 16. – № 2. – P. 115-116.
74. Взаимодействие 2-галоген-6-гидрокси-5,5-диалкил-5,6-дигидро-1*H*-пиридин-3,4,4-трикарбонитрилов с оксимами альдегидов / К.В. Липин [и др.] // Журн. орг. химии. – 2008. – Т. 44. – № 9. – С. 1423-1424.
75. Взаимодействие 5,5-диалкил-2-галоген-6-гидрокси-5,6-дигидро-1*H*-пиридин-3,4,4-трикарбонитрилов со спиртами / А.В. Еремкин [и др.] // Журн. орг. химии. – 2009. – Т. 45. – № 9. – С. 1436-1437.
76. Взаимодействие 5,5-диалкил-2-галоген-6-гидрокси-5,6-дигидро-1*H*-пиридин-3,4,4-трикарбонитрилов с морфолином / А.В. Еремкин [и др.] // Журн. орг. химии. – 2009. – Т. 45. – № 10. – С. 1556-1560.
77. О взаимодействии О,О-диалкилдитиокислот фосфора с тетрацианалканонами / О.Е. Насакин [и др.] // Журнал общей химии. – 1984. – Т. 54. – С. 484-485.

78. Взаимодействие тетрацианоэтилированных циклогексанонов с водой в кислой среде / М.Ю. Беликов [и др.] // Журнал общей химии. – 2010. – Т. 80. – № 10. – С. 1757-1758.
79. Насакин, О.Е. Способ получения 5,6-замещенных 3,4-дициано-2-(1*H*)пиридонов / О.Е. Насакин, Е.Г. Николаев // А.С СССР № 1168554 – 1985.
80. Тетрацианоалканоны в синтезе гетероциклов. Синтез 3,4-дициано-2(1*H*)-пиридонов взаимодействием тетрацианоалканонов с пировиноградной кислотой / О.Е. Насакин[и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1985. – Т. 21. – № 9. – С. 1225-1228.
81. Dickinson, C.L. Cyanocarbon chemistry. XV. A new synthesis of 3,4-dicyano-2(1*H*)pyridones / C.L. Dickinson // Journal of the American Chemical Society. – 1960. – Vol. 82. – № 16 – P. 4367-4369.
82. Polymeric Networks of Silver (I) and Copper(I) Ions Linked by an Anionic Acetonyl Derivative of Tetracyanoethylene / L. Carlucci [и др.] // Angewandte Chemie International Edition. – 1996. – Vol. 35. – № 10. – P. 1088-1090.
83. Беликов, М.Ю. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с аммиаком и аминами :автореф. дис. канд. хим. наук : 02.00.03 / Беликов Михаил Юрьевич. – Казань, 2011. – 23 с.
84. Получение нового органического аниона взаимодействием 4-арил(гетерил)-4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с аммиаком / М.Ю. Беликов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46. № 4. – С. 604-605.
85. Получение 3,4-дициано-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-олятов диэтиламмония / М.Ю. Беликов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46. – № 4. – С. 621-622.
86. Насакин, О.Е. Способ получения 2-амино-2,4-дициано-2,3-дигидрофуранов / О.Е. Насакин // А.С. СССР № 1214671 – 1986.
87. Junek, H. Synthesen mit Nitrilen XXXI. Chromene und Chinoline durch Tetracyanoalkylierung von cyclischen 1,3-Diketonen / H. Junek, H. Aigner // Zeitschrift für Naturforschung B. – 1970. – № 25. – P. 1423-1426.

88. Single-stage synthesis of 3-amino-1,2-dicyano-4,6-diazabibicyclo[3.2.1]oct-2-en-7-ones from $\beta,\beta,\gamma,\gamma$ -tetracyanoalkanes / O.E. Nasakin [и др.] // *Mendeleev Communications*. – 1997. – Vol. 7. – № 3. – P. 112-113.
89. The Synthesis of 3-Amidinio-2-amino-pyridine-4-Carboxylates / O.E. Nasakin [и др.] // *Tetrahedron Letters*. – 1997. – Vol. 38. – № 25. – P. 4455-4456.
90. Reaction between 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitriles and morpholine: regioselective synthesis of 5-amino-2-(morpholin-4-yl)-3-(2-oxoalkyl)-3H-pyrrol-3,4-dicarbonitriles / M. Yu. Belikov [и др.] // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – Vol. 52. – № 48. – P. 6407-6410.
91. Синтез 5-амино-3H-пиррол-3,4-дикарбонитрилов на основе тетрацианоэтилированных жирноароматических кетонов / М.Ю. Беликов [и др.] // *Журн. орг. химии*. – 2011. – Т. 47. – № 9. – С. 1401-1402.
92. Спирогетероциклизация 4-арил-4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов в производные 3H-пиррола - 2-окса-7-азаспиро[4.4]нона-3,6,8-триены / М.Ю. Беликов [и др.] // *Журн. орг. химии*. – 2013. – Т. 49. – № 6. – С. 880-882.
93. Van Dyke, J.W. Retrograde Michael Reaction in Additions of Active Methylene Compounds to Tetracyanoethylene / Van J.W. Dyke, H.R. Snyder // *Journal of Organic Chemistry*. – 1962. – Vol. 27. – № 11. – P. 3888-3890.
94. Tandem Dimerization and Double Annulation of 3,3,4,4-Tetracyanobutanal Acetal. Synthesis of a Bicyclic 2-Aminopyridine Derivative / T. Takehana [и др.] // *Tetrahedron Letters*. – 1999. – Vol. 40. – № 25. – P. 4707-4710.
95. Trofimenko S. Dicyanoketenimine (cyanoform) // *Journal of Organic Chemistry*. – 1963. Vol. 28. – № 1. – P. 217-218.
96. Федосеев, С.В. Регионаправленная гетероциклизация тетрацианоэтилированных кетонов под действием воды / С.В. Федосеев, К.В. Липин, О.В. Ершов, А.В. Еремкин // *Сборник тезисов докладов V молодежной конференции ИОХ РАН*. – Москва. – 2012. – С. 189.
97. Федосеев, С.В. Синтез различных азотсодержащих гетероциклов взаимодействием 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой / С.В. Федосеев, К.В. Липин // *Материалы и доклады Международной*

молодежной научной конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых». – Йошкар-Ола. – 2012. – С. 142.

98. Федосеев, С.В. Синтез различных азотсодержащих гетероциклов взаимодействием 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой / С.В. Федосеев, К.В. Липин // Сборник статей лауреатов XIV Межрегиональной конференции-фестиваля научного творчества учащейся молодежи «Юность большой Волги». – Чебоксары. – 2012. – С. 17.
99. Федосеев, С.В. Влияние строения 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов на их взаимодействие с водой в кислой среде / С.В. Федосеев, К.В. Липин, М.Ю. Беликов // «Современные проблемы химической науки и образования: сборник материалов II Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 85-летию со дня рождения В.А. Кухтина. – Чебоксары. – 2014. – С. 63.
100. Федосеев, С.В. Рациональный и эффективный метод синтеза 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов / С.В. Федосеев, О.В. Ершов, К.В. Липин // «Современные проблемы химической науки и образования: сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева: в 2 т. – Т. I. – Чебоксары. – 2012. – С. 200.
101. Федосеев, С.В. Одностадийный метод синтеза 2-гидрокси-6-метил-3-цианоизоникотинамида / С.В. Федосеев, К.В. Липин, О.В. Ершов // Сборник статей II международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы химической науки, практики и образования». – Курск. – 2011. – С. 202.
102. Гуревич, П.А. Синтез новых производных пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6-тетраонов / П.А. Гуревич, С.В. Федосеев, К.В. Липин, О.В. Ершов, А.В. Еремкин, Л.Ф. Саттарова, О.Е. Насакин // Вестник Казанского технол. ун-та. – 2012. – № 15. – С. 59-60.
103. Синтез пирроло[3,4-с]пирролов и хинолин-3,4-дикарбонитрилов на основе

- 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов / М.Ю. Беликов [и др.] // Вестник Казанского технол. ун-та. – 2010. – № 4. – С. 112-115.
104. Domino synthesis of 3-amino-8-hydroxy-1,6-dioxo-2,7-diazaspiro[4.4]non-3-ene-4-carbonitriles / S.V. Fedoseev [и др.] // Tetrahedron Lett. – 2013. – № 17. – Р. 2143-2145.
105. Пат. 2495040 Российская Федерация, МПК C07D 487/10. Способ получения 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилов / Федосеев С.В. [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова». – № 2012118370/04; заявл. 03.05.12; опубл. 10.10.2013, Бюл. № 28. – 7 с.
106. Федосеев, С.В. Синтез 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилов / С.В. Федосеев, М.Ю. Беликов // Материалы XX Международной молодежной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов 2013». – М.: МАКС Пресс. – 2013. – 1 электрон. опт. диск (DVD -ROM); 12 см. ISBN 978-5-317-04429-9.
107. Федосеев, С.В. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой в основной среде / С.В. Федосеев, К.В. Липин, О.В. Ершов // Химия и современность: сборник научных статей. – Чебоксары. – 2011. – С. 94.
108. Пат. 2475480 Российская Федерация, МПК C07D 213/09, C07D 213/64, C07D 213/82, C07D 213/84. Способ получения 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксаминов / Федосеев С.В. [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова». – № 2011140916/04; заявл. 07.10.11; опубл. 20.02.2013, Бюл. № 5. – 6 с.
109. Гуревич, П.А. Синтез и биологическая активность 2-оксо-4-циано-2,5,6,7,8,9-гексагидро-1*H*-циклогепта[*b*]пиридин-3-карбоксамида / П.А. Гуревич, С.В. Федосеев, О.В. Ершов, К.В. Липин, В.П. Шевердов, Л.Ф. Саттарова // Вестник Казанского технол. ун-та. – 2012. – № 15. – С. 231-232.

110. Синтез алкилзамещенных 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидов / С.В. Федосеев [и др.] // Сборник докладов I международной научной заочной конференции «Научные достижения биологии, химии и медицины в сфере экологии, здоровья и качества жизни человека». – Москва. – 2011. – С. 7.
111. Федосеев, С.В. Синтез биологически активных соединений, содержащих фрагмент никотиновой кислоты и ее производных / С.В. Федосеев, К.В. Липин, О.В. Ершов, О.Е. Насакин // Материалы Российской молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы повышения качества последипломной подготовки фармацевтических кадров». – Казань. – 2013. – С. 135.
112. Гуревич, П.А. Взаимодействие 4-оксо-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с метанолом / П.А. Гуревич, С.В. Федосеев, О.В. Ершов, К.В. Липин, О.Е. Насакин // Вестник Казанского технол. ун-та. – 2013. – № 18. – С. 47-48.
113. Федосеев, С.В. Взаимодействие тетрацианоэтилированных циклогексанонов с метанолом / С.В. Федосеев, К.В. Липин // Сборник материалов III Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды». – Новочебоксарск. – 2013. – С. 255.
114. Федосеев, С.В. Синтез 3-карбамоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновых кислот / С.В. Федосеев, А.В. Еремкин // Материалы XIX Международной молодежной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов 2012». – М.: МАКС Пресс. – 2013. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM); 12 см. ISBN 978-5-317-04041-3.
115. Направленный синтез алкилзамещенных пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6-тетраонов / С.В. Федосеев [и др.] // ЖОрХ. – 2013. – Vol. 49. – № 11. – Р. 1679-1682.
116. Федосеев, С.В. Свойства 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-4-карбонитрилов. Синтез пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6-тетраонов / С.В. Федосеев, К.В. Липин // Материалы и доклады

Международной молодежной научной конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых». – Йошкар-Ола. – 2013. – С. 106.

117. Федосеев, С.В. Синтез алкилзамещенных пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6-тетраонов / С.В. Федосеев, К.В. Липин, М.Ю. Беликов // Тезисы докладов XXIII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 2013. – С. 470.
118. Федосеев, С.В. Синтез 3-гидрокси-4-хлорофуоро[3,4-с]пиридин-1(3*H*)-онов / С.В. Федосеев, О.В. Ершов, К.В. Липин // Новые направления в химии гетероциклических соединений. Третья Международная научная конференция. – Ставрополь. – 2013. – С. 296.
119. DNA templated nucleophilic aromatic substitution reactions for fluorogenic sensing of oligonucleotides / A. Shibata [и др.] // Chemical Commun. – 2009. – № 43. – P. 6586-6588.
120. Fery-Forgues S. Are fluorescence quantum yields so tricky to measure? A demonstration using familiar stationery products / S. Fery-Forgues, D. Lavabre // Journal of Chemical Education. – 1999. – Vol. 76. – № 9. – P. 1260.
121. Sheldrick G.M. Foundations of Crystallography / G.M. Sheldrick // Acta Crystallographica. – 2008. – Vol. A64. – №1. –P. 112-122.
122. Brandenburg, K. DIAMOND, Release 2.1d; Crystal Impact GbR: Bonn, Germany. – 2000.